

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE L _ BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 20 décembre 2001 (20.12.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01731	Référence du dossier du déposant ou du mandataire VECTOR-1
Date du dépôt international (jour/mois/année) 22 juin 2000 (22.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 23 juin 1999 (23.06.99)
Déposant MADELMONT, Jean-Claude etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

28 décembre 2000 (28.12.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Y. KUWAHARA no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

ADIR ET COMPAGNIE
1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCEDate d'expédition (jour/mois/année)
29 octobre 2001 (29.10.01)Référence du dossier du déposant ou du mandataire
VECTOR-1

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no
PCT/FR00/01731Date du dépôt international (jour/mois/année)
22 juin 2000 (22.06.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse

ADIR ET COMPAGNIE
1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse

LES LABORATOIRES SERVIER
1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Jean-Marc VIVET (Fax 338.87.40)

no de téléphone (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

ADIR ET COMPAGNIE
1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 13 mars 2001 (13.03.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire VECTOR-1	
Demande internationale no PCT/FR00/01731	Date du dépôt international (jour/mois/année) 22 juin 2000 (22.06.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:		
<input checked="" type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur	<input type="checkbox"/> le mandataire <input type="checkbox"/> le représentant commun
Nom et adresse INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA REHCERHE MEDICALE 101, rue de Tolbiac F-75654 Paris Cedex 13 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> la personne	<input type="checkbox"/> le nom	<input type="checkbox"/> l'adresse <input type="checkbox"/> la nationalité <input type="checkbox"/> le domicile
Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	
3. Observations complémentaires, le cas échéant: Nouveau déposant pour tous les Etats désignés sauf US.		
4. Une copie de cette notification a été envoyée:		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés	
<input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:	

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Simin Baharlou no de téléphone (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10019804

JT20 Re PCT/PTO 27 MAY 2003

PCT/FR00/01731

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
en sa qualité d'office élu

RECEIVED
JUN 05 2003
TECH CENTER 1600/2900

Date d'expédition (jour/mois/année) 23 avril 2003 (23.04.03)	
Demande internationale no PCT/FR00/01731	Référence du dossier du déposant ou du mandataire VECTOR-1
Date du dépôt international (jour/mois/année) 22 juin 2000 (22.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 23 juin 1999 (23.06.99)
Déposant MADELMONT, Jean-Claude etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

28 décembre 2000 (28.12.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

RECEIVED
JUN 09 2003
GROUP 3600

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé N. Masson no de téléphone: (41-22) 338 9833
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE L BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 13 août 2001 (13.08.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01731	Référence du dossier du déposant ou du mandataire VECTOR-1
Date du dépôt international (jour/mois/année) 22 juin 2000 (22.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 23 juin 1999 (23.06.99)
Déposant MADELMONT, Jean-Claude etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

28 décembre 2000 (28.12.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé R. Forax no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DES BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 02 mars 2001 (02.03.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01731	Référence du dossier du déposant ou du mandataire VECTOR-1
Date du dépôt international (jour/mois/année) 22 juin 2000 (22.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 23 juin 1999 (23.06.99)
Déposant MADELMONT, Jean-Claude etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

28 décembre 2001 (28.12.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☐ a été faite

☒ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé R. Forax no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
4 janvier 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/00621 A1

(51) Classification internationale des brevets:
C07D 409/06, 417/12, 279/02, C07C 237/20, C07H
15/26, C07F 13/00, A61K 49/00, A61P 19/00

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01731

(22) Date de dépôt international: 22 juin 2000 (22.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/08020 23 juin 1999 (23.06.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): ADIR
ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): MADEL-
MONT, Jean-Claude [FR/FR]; 32, boulevard du Chauff-
four, F-63540 Romagnat (FR). GIRAUD, Isabelle
[FR/FR]; 17, rue Poncillon, F-63000 Clermont-Fer-
rand (FR). NICOLAS, Colette [FR/FR]; 1, route de
Paris, F-63200 Le Cheix-sur-Morge (FR). MAURIZIS,
Jean-Claude [FR/FR]; 3, impasse Lamartine, F-63170
Pérignat-les-Sarliève (FR). RAPP, Maryse [FR/FR]; 3, al-
lée des Figuiers, F-63960 Veyre-Monton (FR). OLLIER,
Monique [FR/FR]; 6, rue des Caves, F-63540 Romagnat
(FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc,
F-78150 Le Chesnay (FR). CAIGNARD, Daniel-Henri
[FR/FR]; 22, avenue de la République, F-78230 Le Pecq
(FR).

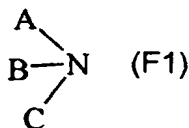
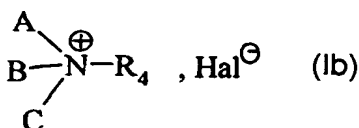
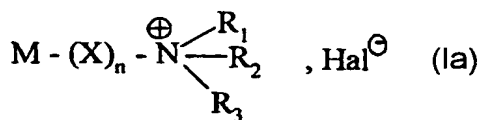
(74) Représentant commun: ADIR ET COMPAGNIE; 1, rue
Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL QUATERNARY AMMONIUM DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEU-
TICAL USE

(54) Titre: DERIVES D'AMMONIUM QUATERNAIRE, LEUR PROCEDE DE PRÉPARATION ET LEUR USAGE EN PHAR-
MACIE



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formulae (1a) or (1b) wherein M: represents a molecule for use in the treatment or diagnosis of pathologies affecting the cartilage; R₁, R₂, R₃ represent an alkyl group, or R₁, R₂, R₃ together with the nitrogen atom which bears them form a heterocycle; X represents a C₁-C₆ alkyl chain wherein one or several -CH₂- groups are optionally substituted by a sulphur, an oxygen atom, a -NR-, -CO-, -CO-NH-, -CO₂-, SO- or SO₂- group; n represents 0 or 1; Hal represents a halogen atom, or the formula (1b); R₄ represents an alkyl group; Hal represents

a halogen atom. General formula (F1) represents a molecule for use in the treatment or diagnosis of pathologies affecting the cartilage, provided that the nitrogen atom can optionally be included in a saturated or unsaturated nitrogenous heterocyclic system, or involved in a double bond.

(57) Abrégé: Composés de formule répondant à l'une des formules (1a) ou (1b) dans laquelle M représente une molécule utilisable pour la thérapie ou le diagnostic des pathologies dues à une atteinte du cartilage, R₁, R₂, R₃, représentent un groupement alkyle, où R₁, R₂, R₃ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle, X représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) dans laquelle un ou plusieurs groupements -CH₂- sont éventuellement remplacés par un atome de soufre, d'oxygène, un groupement -NR-, -CO-, -CO-NH-, -CO₂-, -SO- ou -SO₂-, n représente 0 ou 1, Hal représente un atome d'halogène, R₄ représente un groupement alkyle, Hal représente un atome d'halogène, la Formule générale (F1) représente une molécule utilisable pour la thérapie ou le diagnostic des pathologies dues à une atteinte du cartilage, étant entendu que l'atome d'azote peut être éventuellement inclus dans un système hétérocyclique azoté saturé ou insaturé, ou engagé dans une double liaison.

WO 01/00621 A1



FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(84) États désignés (régional): brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES D'AMONIUM QUATERNAIRE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR USAGE EN PHARMACIE

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'ammonium quaternaire, leur
5 procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Ces nouveaux dérivés d'ammonium quaternaire permettent la vectorisation dans les tissus
cartilagineux de principes actifs et ainsi le traitement des pathologies dues à une atteinte du
cartilage qu'il s'agisse de pathologies articulaires ou cancéreuses. Ils peuvent être
également utilisés à titre de réactifs de diagnostic, capables notamment de révéler une
10 pathologie du cartilage ou un métabolisme (marqueur radioactif, marqueur coloré, ...).

Les agents thérapeutiques actuellement commercialisés pour le traitement des pathologies
articulaires comme l'arthrite ou l'arthrose présentent en général une faible affinité pour les
tissus cibles et nécessitent des administrations à doses élevées pour obtenir l'effet
thérapeutique souhaité.

15 Ces administrations à forte dose de principes actifs ont pour conséquence une
augmentation de la fréquence des effets secondaires. Il est notamment connu que la prise
d'anti-inflammatoires non stéroïdiens provoque une importante toxicité digestive.

Dans le domaine de la cancérologie osseuse, il est également connu que les agents
thérapeutiques actuellement utilisés pour le traitement des chondrosarcomes notamment
20 présentent des effets secondaires indésirables, en particulier des toxicités notamment
hématologiques ou non.

Enfin, dans le domaine des produits de diagnostics des pathologies cartilagineuses, les
produits utilisés actuellement présentent l'inconvénient de manquer de spécificité pour les
cibles visées.

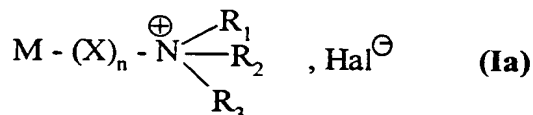
25 Il était donc particulièrement intéressant de fonctionnaliser ces différents types de

- 2 -

composés de façon à atteindre de manière ciblée le tissu cartilagineux et ainsi de limiter, voire de supprimer, les effets indésirables observés lorsque ces composés sont administrés directement.

Les nouveaux composés, objets de la présente invention, permettent, à la fois par l'augmentation du tropisme et par la diminution des doses administrées, d'atténuer significativement les effets secondaires et de renforcer l'index thérapeutique des molécules actives.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule répondant à l'une des formules (Ia) ou (Ib) :



dans laquelle :

M représente une molécule utilisable pour la thérapie ou le diagnostic des pathologies dues à une atteinte du cartilage,

R₁, R₂, R₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

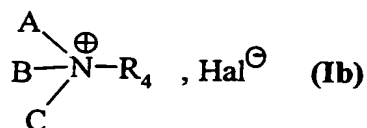
ou R₁, R₂, R₃ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé,

X représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée dans laquelle un ou plusieurs groupements -CH₂- sont éventuellement remplacés par un atome de soufre, d'oxygène, un groupement -NR- (dans lequel R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), un groupement -CO-, un groupement -CO-NH-, un groupement -CO₂-, un groupement -SO- ou un groupement -SO₂-,

n représente 0 ou 1,

Hal représente un atome d'halogène,

ou,



R₄ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

Hal représente un atome d'halogène,

$$\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagdown \\ \text{B} - \text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \end{array}$$
 représente une molécule utilisable pour la thérapie ou le diagnostic des pathologies dues à une atteinte du cartilage, étant entendu que l'atome d'azote peut être éventuellement inclus dans un système hétérocyclique azoté saturé ou insaturé, ou engagé dans une double liaison.

Préférentiellement, les composés de formule (Ia) sont les composés tels que :

n est égal à 1,

X représente une chaîne alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifiée, un groupement $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_m-$ (dans lequel R est tel que défini précédemment), un groupement $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$, ou un groupement $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_m$, dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 1 et 5 inclus.

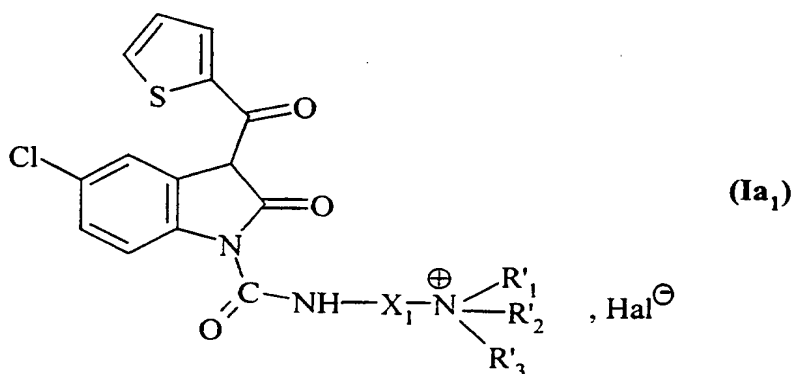
R_1 , R_2 , R_3 dans les composés de formule (Ia) sont préférentiellement les groupements, identiques ou différents, alkyles ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaires ou ramifiés, ou bien sont tels qu'ils forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle pyridine ou pipéridine (et dans ce cas, l'un de ces groupements représente un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié).

Les molécules M ou $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagdown \\ \text{B} - \text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \end{array}$ utilisables pour la thérapie ou le diagnostic des pathologies ou le diagnostic des pathologies dues à une atteinte du cartilage sont plus particulièrement : les antiinflammatoires, les antiarthritiques, les antiarthrosiques, les analgésiques, ou les antitumoraux spécifiques.

Les composés préférés de formule (Ia) utilisés à titre de principe actif sont :

* les molécules dérivées du *Tenidap* de formule (**Ia₁**) :

- 4 -



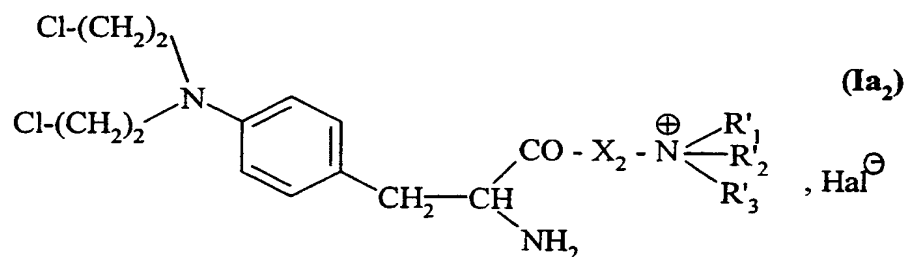
dans laquelle :

X₁ représente un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R'₁, R'₂, R'₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

Hal représente un atome d'halogène,

* les molécules dérivées du *Melphalan* de formule (Ia₂) :



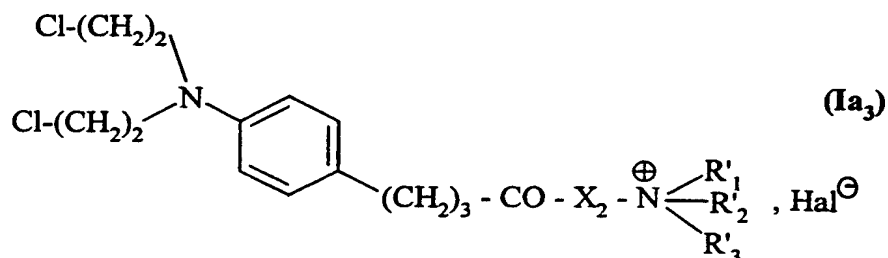
dans laquelle :

X₂ représente un groupement -NH-(CH₂)_m- dans lequel m est tel que défini précédemment,

R'₁, R'₂, R'₃, sont tels que définis précédemment,

Hal représente un atome d'halogène,

* les molécules dérivées du *Chlorambucil* de formule (Ia₃) :



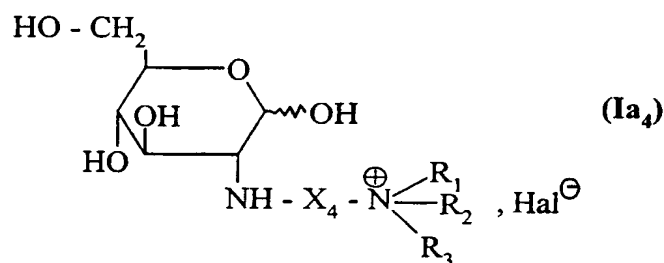
- 5 -

dans laquelle :

X_2 , R'_1 , R'_2 , R'_3 sont tels que définis précédemment,

Hal représente un atome d'halogène,

* les molécules dérivées de la *Glucosamine* de formule (**Ia₄**) :



dans laquelle :

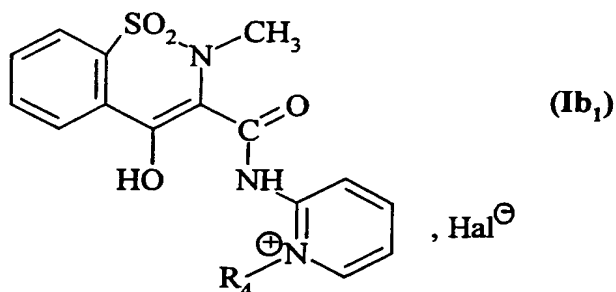
X_4 représente un groupement $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$ dans lequel m est tel que défini précédemment,

R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis précédemment.

Hal représente un atome d'halogène,

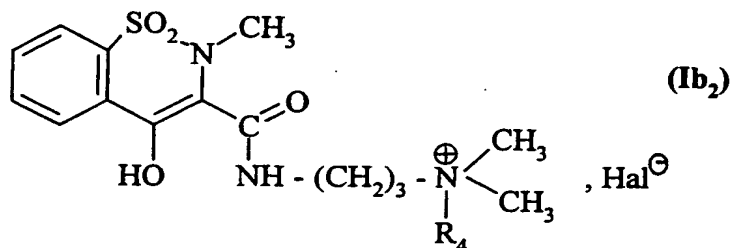
Les composés préférés de formule (**Ib**) utilisés à titre de principe actif sont :

* les molécules dérivées du *Piroxicam* de formule (**Ib₁**) :



dans laquelle R_4 et Hal sont tels que définis précédemment,

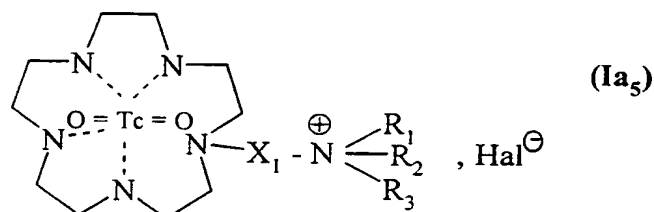
* les molécules de formule (**Ib₂**) :



- 6 -

dans laquelle R_4 et Hal sont tels que définis précédemment.

Les composés préférés de formule (Ia) utilisés à titre de réactifs de diagnostic sont les dérivés de formule (Ia₅) :



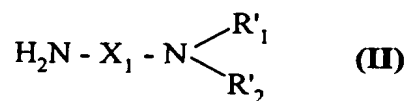
5 dans laquelle X_1 , R_1 , R_2 , R_3 et Hal sont tels que définis précédemment.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (Ia) ou (Ib).

Les composés de formule (Ia) sont obtenus selon des procédés classiques de la chimie organique par fonctionnalisation en une ou plusieurs étapes, selon la nature du groupement X souhaité, d'un composé de formule M - P (dans laquelle M a la même signification que dans la formule (Ia) et P représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy) ou d'un précurseur du composé de formule M - P suivie des réactions nécessaires à la formation du composé final de formule (Ia).

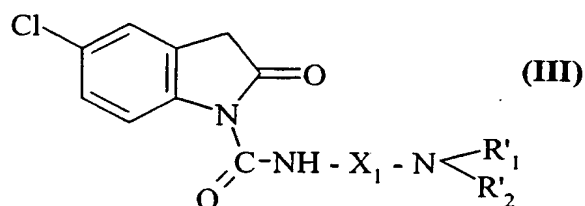
Les composés de formule (Ib) sont, quant à eux, obtenus par réaction d'un halogénure d'alkyle sur un composé de formule $\begin{matrix} A \\ \diagdown \\ B-N \\ \diagup \\ C \end{matrix}$ tel que défini précédemment.

Les molécules dérivées du Tenidap de formule (Ia₁) définie précédemment sont obtenues à partir du 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-1-carboxylate de 4-nitrophényle que l'on fait réagir avec une amine de formule (II) :



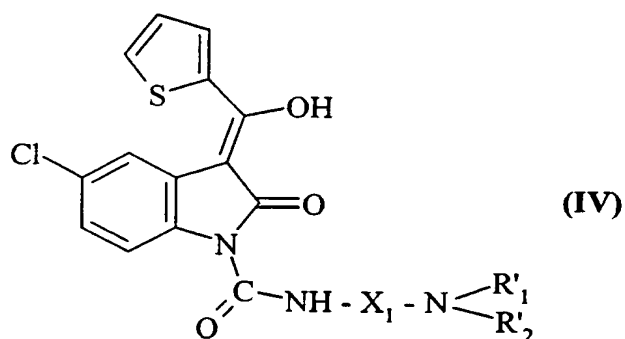
20 dans laquelle X_1 , R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (III) :

- 7 -

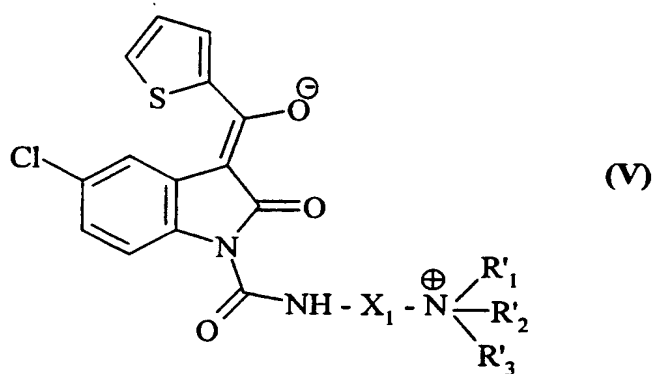


dans laquelle X_1 , R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment,
que l'on soumet à l'action du chlorure de 2-thényole en milieu basique sous atmosphère
inerte, puis à un traitement acide,

5 pour conduire au composé de formule (IV) :



qui est transformé en sel de sodium correspondant,
puis qui subit l'action d'un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié (R'_3 Hal),
pour conduire au composé de formule (V) :



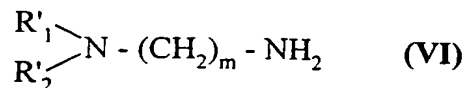
10

qui, en milieu chlorhydrique, conduit au composé de formule (Ia₁), que l'on purifie le cas
échéant.

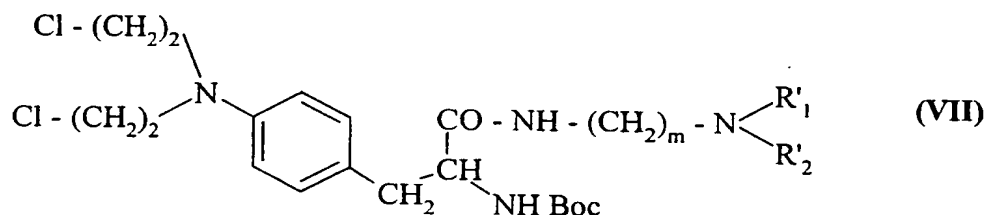
Les molécules dérivées du Melphalan de formule (Ia₂) définie précédemment sont
obtenues à partir du Melphalan dont la fonction amine a été préalablement protégée par un
groupement *tert*-butoxycarbonyl (Boc) avec une amine de formule (VI) en présence d'un

15

réactif de couplage peptidique :

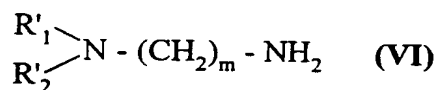


dans laquelle R'_1 , R'_2 et m sont tels que définis précédemment,
pour conduire au composé de formule (VII) :

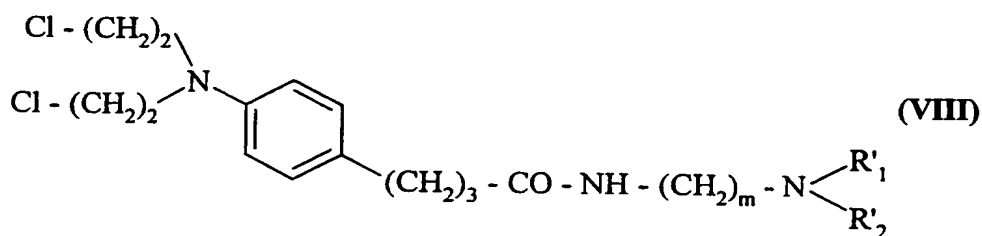


dans laquelle m , R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment,
que l'on soumet à l'action d'un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, puis à un
traitement chlorhydrique,
pour conduire au composé de formule (Ia₂) que l'on purifie le cas échéant.

10 Les molécules dérivées du Chlorambucil de formule (Ia₃) définie précédemment sont
obtenues à partir du Chlorambucil dont on transforme la fonction acide en chlorure d'acide
correspondant,
puis que l'on fait réagir avec une amine de formule (VI), en présence ou non d'un réactif de
couplage peptidique :

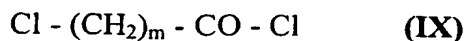


dans laquelle R'_1 , R'_2 et m sont tels que définis précédemment,
pour conduire au composé de formule (VIII) :

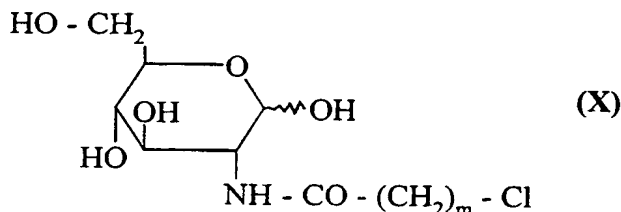


dans laquelle m , R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment,
que l'on soumet à l'action d'un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
pour conduire au composé de formule (Ia₂) que l'on purifie le cas échéant.

Les molécules dérivées de la Glucosamine de formule (Ia₄) définie précédemment sont obtenues par réaction de la Glucosamine avec un chlorure d'acide de formule (IX) :



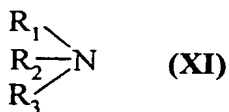
pour conduire au composé de formule (X) :



5

dans laquelle m est tel que défini précédemment,

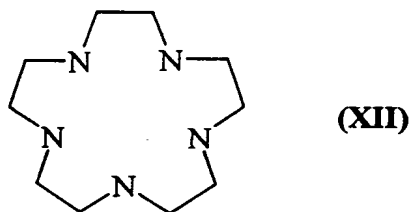
que l'on condense sur une amine de formule (XI) :



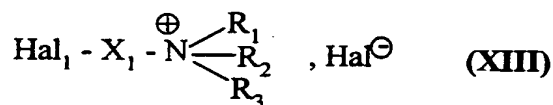
dans laquelle R₁, R₂, R₃ sont tels que définis précédemment,

10 pour conduire au composé de formule (Ia₄) que l'on purifie le cas échéant et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

Les molécules de formule (Ia₅) définie précédemment sont obtenues à partir du composé de formule (XII) :

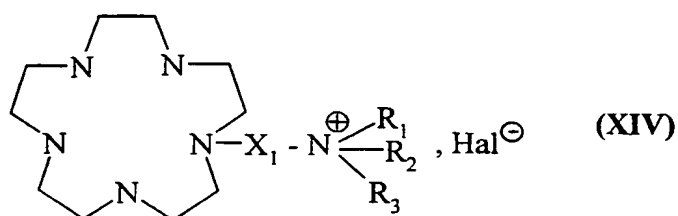


15 sur lequel on fait réagir un halogénure d'halogénoalkylammonium de formule (XIII) :



dans laquelle X₁, R₁, R₂, R₃ sont tels que définis précédemment, Hal et Hal₁, identiques ou différents, représentent des atomes d'halogène,

pour conduire au composé de formule (XIV) :



dans laquelle X_1 , R_1 , R_2 , R_3 et Hal sont tels que définis précédemment, que l'on fait réagir avec du pertechnéate de sodium en présence de chlorure d'étain, pour conduire au composé de formule (Ia₅) que l'on purifie le cas échéant.

- 5 Les molécules dérivées du Piroxicam de formule (Ib₁) définie précédemment sont obtenues à partir du Piroxicam sur lequel on fait réagir un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, que l'on purifie le cas échéant.

10 Les molécules de formule (Ib₂) définie précédemment sont obtenues à partir de l'amine correspondante sur laquelle on fait réagir un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, que l'on purifie le cas échéant.

Les dérivés de la présente invention ont démontré lors d'études biologiques un tropisme renforcé pour les tissus cartilagineux. Ces molécules fonctionnalisées par la fonction ammonium quaternaire ont, d'autre part, des comportements pharmaceutiques très différents de celui des molécules non fonctionnalisées.

- 15 Il a été notamment observé une concentration plus élevée dans les cartilages jusqu'à 1 heure après administration.

20 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inerts, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc...

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que selon l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie également selon la nature du composé utilisé.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

- 5 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectroscopiques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

10 **EXEMPLE 1** : Chlorure de {3-[[*(Z)*-5-chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thiénylméthylène)-2-oxo-1*H*-indol-1-yle]carbonylamino}propyl} triméthylammonium

STADE A : *N*-[3-(Diméthylamino)propyl]-5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-indole-1-carboxamide

15 A une solution contenant 12,08 mmoles de 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-indole-1-carboxylate de 4-nitrophényle dans 70 ml de dichlorométhane, est ajoutée à température ambiante, 12,08 mmoles de 3-(diméthylamino)propylamine. La réaction est immédiate. Après extraction de cette solution par une solution de soude 0,05N jusqu'à ce que la phase aqueuse ne présente plus de coloration jaune, la phase organique est ensuite séchée, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le composé attendu est isolé sous forme d'un solide
20 brun.

Point de fusion : 84-85°C

STADE B : (*Z*)-*N*-[3-(Diméthylamin)propyl]-5-chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thiénylméthylène)-2-oxo-1*H*-indole-1-carboxamide, chlorhydrate

- 12 -

A une solution placée à 0°C contenant 7,44 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 186 mg de 4-N,N-diméthylaminopyridine dans 5 ml de diméthylformamide sont ajoutés, sous atmosphère d'argon, 2,10 ml de triéthylamine et 7,44 mmoles de chlorure de 2-thénioyle. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 3 heures. Après addition de 4 ml de méthanol puis 4 ml d'acide chlorhydrique 37 %, le mélange est encore agité une heure à température ambiante puis filtré. Le solide jaune obtenu est lavé à l'eau glacée et séché, et conduit au produit attendu.

Point de fusion : 197-198°C (dec.)

STADE C : (Z)-N-[3-(Diméthylamino)propyl]-5-chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thiénylméthylène)-2-oxo-1H-indole-1-carboxamide, sel de sodium

Une suspension contenant 2,49 mmoles du produit obtenu au stade précédent et 1,25 mmoles de Na₂CO₃ dans 70 ml de méthanol est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et filtré. Le précipité est lavé à l'eau glacée et séché. Le produit obtenu est à nouveau traité par Na₂CO₃ en milieu méthanolique à température ambiante pendant 30 mn. Après évaporation, lavage du résidu au méthanol et séchage, on obtient le produit attendu.

Point de fusion : 211-212°C (dec.)

STADE D : (Z)-(5-Chloro-1,2-dihydro-2-oxo-1-[[3-(triméthylammonio)propyl]aminocarbonyl]-3H-indol-3-ylidène)-2-thiénylméthanolate

A une solution contenant 2,22 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 30 ml de méthanol est ajouté, sous atmosphère d'argon, 3,33 mmoles d'iodure de méthyle. Le mélange est laissé 3 heures à température ambiante. Le produit attendu précipitant sous la forme d'un solide jaune au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, est isolé par filtration, lavé au méthanol et à l'éther, et séché.

Point de fusion : 260-261°C (dec.)

STADE E : Chlorure de {3-{{(Z)-5-chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thiénylméthylène)-2-oxo-1H-indol-1-yl}carbonylamino}propyl} triméthylammonium

A une solution contenant 0,95 mmole de produit obtenu au stade précédent dans 7 ml de diméthylformamide, est ajouté 2,5 ml d'éther chlorhydrique 2N. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes à température ambiante. La solution obtenue est ensuite jetée dans 100 ml d'éther. Le précipité jaune alors obtenu est immédiatement filtré, lavé abondamment à l'éther et séché.

Point de fusion : 209-211°C

EXEMPLE 2 : {3-{{4-[bis(2-Chloroéthyl)amino]-L-phénylalaninyl}amino}propyl} triméthylammonium, chlorhydrate

STADE A : 1-{{N-tert-butyloxycarbonyl-4-[bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phénylalaninyl}amino}-3-(diméthylamino)propane

A une solution contenant 1,32 mmoles de chlorhydrate de Melphalan dans 7 ml de méthanol sont successivement ajoutés, à température ambiante, 2,7 mmoles de triéthylamine et 1,98 mmoles de dicarbonate de di-tert-butyle. Le mélange est ensuite placé à 30-40°C. Dès que la solubilisation a lieu, la solution est laissée sous agitation 30 minutes à température ambiante puis est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est traité par une solution glacée d'acide chlorhydrique dilué (0,01 N) jusqu'à pH = 2. La solution est alors immédiatement extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'intermédiaire ainsi obtenu est repris par 10 ml de dichlorométhane. A cette solution sont successivement ajoutés 1,33 mmoles de 1-hydroxybenzotriazole et 1,33 mmoles de 3-(diméthylamino)propylamine. Une solution contenant 1,33 mmoles de dicyclohexylcarbodiimide dans 10 ml de dichlorométhane est ensuite additionnée au mélange précédent. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 heures. L'urée formée est isolée par filtration. Le filtrat est ensuite extrait avec une solution de NaHCO₃ 1N puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu

- 14 -

est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol, 1/1 puis dichlorométhane/éthanol/ammoniaque, 50/49/1). Le composé attendu est isolé sous forme d'une huile qui cristallise.

Point de fusion : 80-82°C (déc.)

5 **STADE B : Iodure de {3-{{N-tert-butyloxycarbonyl-4-[bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phénylalanyl}amino}propyl}triméthylammonium**

A une solution contenant 0,61 mmole du composé décrit au stade A dans 5 ml d'éthanol est ajouté sous atmosphère inerte 0,92 mmole d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est laissé trois heures à température ambiante puis est concentré sous pression réduite. Le
10 résidu obtenu est repris par le minimum de méthanol puis est jeté dans une solution étherée. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide très hygroscopique par filtration, lavage à l'éther et séchage.

Point de fusion : 139-142°C

15 **STADE C : {3-{{ 4-[bis(2-Chloroéthyl) amino]-L-phénylalanyl}amino}propyl} triméthylammonium, chlorhydrate**

0,148 mmole du produit obtenu au stade B est traité par 10 ml d'éthanol chlorhydrique 2N à température ambiante pendant deux heures. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans 50 ml de méthanol et passé sur résine pendant quelques minutes. Les fractions méthanoliques sont évaporées sous pression
20 réduite. Le résidu obtenu est repris par le minimum de méthanol et est jeté dans une solution étherée. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc-beige très hygroscopique par filtration, lavage à l'éther et séchage.

Point de fusion : 115-120°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{25} = + 49,2^\circ$ ($c = 1,04 \%$, HCl 1N)

25 **EXEMPLE 3 : Iodure de {3-{{4-[4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl]butan yl} amin }propyl}triméthylammonium**

**STADE A : N-[3-(Diméthylamino)propyl]-4-{4-[bis(2-chloroéthyl)amin]phényl}
butyramide**

A une solution contenant 1,61 mmoles de chlorambucil dans 5 ml de dichlorométhane est ajouté, sous atmosphère inerte à 0°C, 1,25 ml de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 4°C pendant 16 heures puis l'excès de SOCl₂ est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 10 ml de dichlorométhane. A cette solution est ajoutée, à 0°C et sous atmosphère inerte, 1,61 mmoles de 3-(diméthylamino)propylamine solubilisée dans 10 ml de dichlorométhane. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 1 heure. Au bout de ce temps, une seconde addition de 1,61 mmoles de diamine est réalisée. Après 4 heures d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Après neutralisation par une solution de NaHCO₃ 1N, la phase aqueuse est extraite plusieurs fois au dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : gradient d'éthanol dans le dichlorométhane allant de 0 à 50 % puis pour finir utilisation de l'éluant : dichlorométhane/éthanol/ammoniaque, 50/49/1). Le produit attendu est ainsi obtenu sous la forme d'une huile.

**STADE B : Iodure de {3-{4-[4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl]butanoyl}
amino}propyl}triméthylammonium**

A une solution contenant 1,34 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 7 ml d'éthanol est ajouté, sous atmosphère inerte, 1,01 mmole d'iodure de méthyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures puis est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par le minimum de méthanol. Cette solution est alors jetée dans 150 ml d'éther et agitée à 0°C pendant 1 heure. Le précipité formé est ensuite filtré. Après lavage à l'éther et séchage, le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide beige très hygroscopique.

Point de fusion : 118-120°C (dec.)

EXEMPLE 4 : Chlorure de 2-(N,N,N-triméthylammonioacétamido)-2-déoxy- α,β -D-glucopyranose

STADE A : 2-Chloroacétamido-2-déoxy- α,β -D-glucopyranose

5 A une solution refroidie à 0°C contenant 23,2 mmoles de chlorhydrate de glucosamine et de 40 mmol de K₂CO₃ dans 40 ml d'eau distillée, sont ajoutées goutte à goutte 46,4 mmoles de chlorure de chloroéthanoyle. L'agitation est poursuivie 1 heure. Après évaporation sous pression réduite de la solution aqueuse, le solide obtenu est lavé plusieurs fois à l'éthanol. La phase éthanolique est alors concentrée sous pression réduite jusqu'à précipitation d'un solide blanc. Après avoir été suffisamment refroidie à 0°C, la solution est
10 filtrée. Le solide blanc obtenu est trituré à l'acétone et séché, et conduit au produit attendu après recristallisation dans l'éthanol.

Point de fusion : 183-185°C

STADE B : Chlorure de 2-(N,N,N-triméthylammonioacétamido)-2-déoxy- α,β -D-glucopyranose

15 9,8 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 10 ml d'une solution éthanolique de triéthylamine 4M sont placées sous atmosphère inerte pendant 3 jours à 40°C. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité formé suivie d'un lavage à l'éthanol, à l'éther et séchage.

Point de fusion : 240-242°C

20 **EXEMPLE 5 : Chlorure de 2-(pyridinioacétamido)-2-déoxy- α,β -D-glucopyranose**

9,8 mmoles du composé obtenu au stade A de l'exemple 4 sont placées dans 50 ml de pyridine sous atmosphère inerte, à 40°C, pendant 3 jours. La pyridine est alors évaporée sous vide et le produit attendu est obtenu par lavage à l'éthanol, à l'éther et séchage.

Point de fusion : 223-225°C

EXEMPLE 6 : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxy-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carboxamido]propyl}triméthylammonium

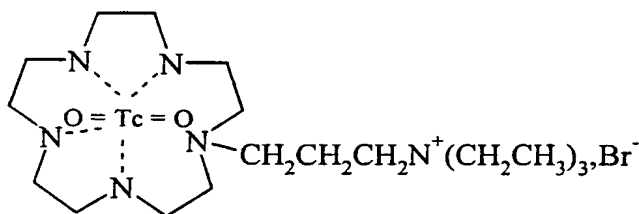
3,39 moles du *N*-[3-(diméthylamino)propyl]-4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxy-2H-1,2-benzothiazin-3-yl]carboxamide sont chauffées sous argon à 80°C pendant 24 heures en présence de 3 ml d'iodométhane. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'acétone et séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 220-222°C (déc.)

EXEMPLE 7 : Iodure de 2-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxy-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carboxamido]-*N*-méthylpyridinium

Le produit attendu est obtenu par réaction du Piroxicam avec de la pyridine selon le procédé décrit dans l'exemple 6.

EXEMPLE 8 : Bromure de [15]ane-N5-(N-3-propyl)triéthylammonium, chlorhydrate marqué au Technétium

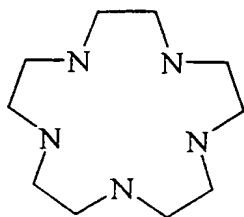


STADE A : Bromure de [15]ane-N5-(N-3-propyl)triéthylammonium, chlorhydrate

A 10 mmoles de [15ane]-N5^(*) en solution dans 50 ml d'eau désionisée, sont ajoutées 10 mmoles (3-bromopropyl)triéthylammonium. Après chauffage à 90°C pendant 12 heures sous atmosphère inerte, l'eau est évaporée. Le solide huileux est lavé deux fois au dichlorométhane, puis dissous dans 100 ml d'éthanol. Le traitement par 4 ml d'HCl 10N ajoutés, goutte à goutte, tout en refroidissant le ballon à 0°C, donne un précipité blanc, floconneux qui est filtré, lavé à l'alcool puis à l'éther et séché, et conduit au produit attendu.

Point de fusion : > 200°C (déc.)

(*) [15ane]-N5 :



**STADE B : Bromure de [15]ane-N5-(N-3-propyl)triéthylammonium, chlorhydrate
marqué au Technétium**

Le marquage par le Technétium du composé obtenu au stade A se fait au sein d'un flacon
stérile sous vide, d'une contenance de 15 ml, dans lequel on introduit :

- une solution de 7,5 mmoles du produit obtenu au stade A dans 1 ml de sérum physiologique,
- le pertechnétate de sodium ($^{99m}\text{TcO}_4^-$, 25 mCi ; 925 MBq) en solution dans 1 ml de sérum physiologique ; le flacon est chauffé 5 minutes à 85°C (bain métallique),
- une solution aqueuse désoxygénée de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (9 mmoles), préparée extemporanément.

Le marquage s'effectue par chauffage 30 minutes à 85°C.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE
DES DERIVES DE L'INVENTION

Etude pharmacocinétique : étude de la distribution tissulaire

Cette étude a été réalisée avec des molécules marquées au ^{14}C . L'étude de la distribution tissulaire a été réalisée par mesure directe de la radioactivité sur des coupes de corps entier selon la méthode suivante : des rats mâles de souche Sprague-Dawley ont reçu par voie intraveineuse ou par voie orale une dose de molécule marquée. Les animaux ont ensuite été sacrifiés à des temps allant de 5 mn à 24 h. par inhalation d'éther et congelés dans l'azote liquide.

Des coupes ont alors été préparées avec un cryomicrotome et après dessiccation, la

répartition de la radioactivité a été mesurée à l'aide d'un analyseur d'images.

Les résultats obtenus avec les dérivés de l'invention montrent que ces composés ont un tropisme renforcé pour les tissus cartilagineux.

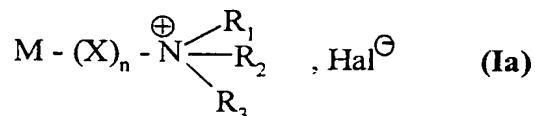
5 Pour les composés des exemples 4 et 5, en dehors du rein, organe d'élimination fixant des quantités importantes de radioactivité dès les premières minutes suivant l'injection, le cartilage, et à moindre degré la peau, sont les seules cibles. Lorsque la même étude est réalisée avec la glucosamine non fonctionnalisée, le foie est l'organe cible prépondérant.

10 Pour le composé de l'exemple 6, le cartilage présente une affinité beaucoup plus élevée que les tissus environnants. Le maximum de fixation est obtenu 5 mn après injection. Lorsque cette étude est réalisée après administration par voie orale de la molécule marquée, il est également observé une très forte affinité pour le cartilage.

Le composé de l'exemple 8, quant à lui, se concentre de façon élevée dans les tissus cartilagineux 10 mn après injection.

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (Ia) ou (Ib) :



dans laquelle :

5 M représente une molécule utilisable pour la thérapie ou le diagnostic des pathologies dues à une atteinte du cartilage,

R₁, R₂, R₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

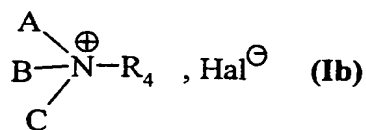
10 ou R₁, R₂, R₃ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé,

X représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée dans laquelle un ou plusieurs groupements -CH₂- sont éventuellement remplacés par un atome de soufre, d'oxygène, un groupement -NR- (dans lequel R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), un groupement -CO-, un groupement -CO-NH-, un
15 groupement -CO₂-, un groupement -SO- ou un groupement -SO₂-,

n représente 0 ou 1,

Hal représente un atome d'halogène,

ou,



20 R₄ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

Hal représente un atome d'halogène,

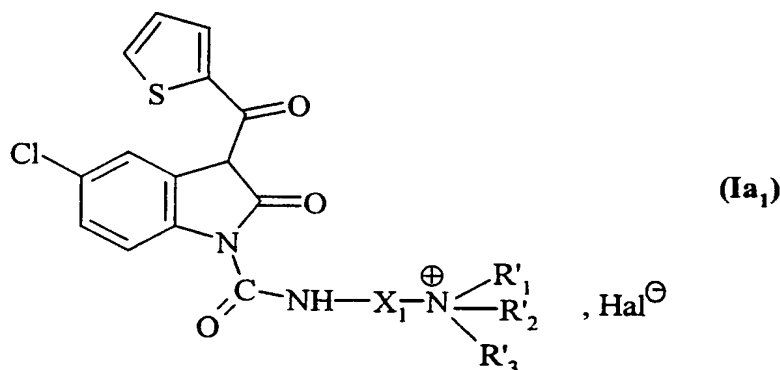
$\begin{array}{c} A \\ \diagdown \\ B - N \\ \diagup \\ C \end{array}$ représente une molécule utilisable pour la thérapie ou le diagnostic des pathologies dues à une atteinte du cartilage, étant entendu que l'atome d'azote peut être éventuellement inclus dans un système hétérocyclique azoté saturé ou insaturé, ou engagé dans une double liaison.

25 **2-** Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la molécule

M ou $\begin{matrix} A \\ \diagdown \\ B-N \\ \diagup \\ C \end{matrix}$ utilisable pour la thérapie des pathologies dues à une atteinte du cartilage

est un antiinflammatoire, un analgésique, un antiarthrosique, un antiarthritique, ou un antitumoral spécifique.

3- Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel qu'il est représenté pour la formule (Ia₁) :



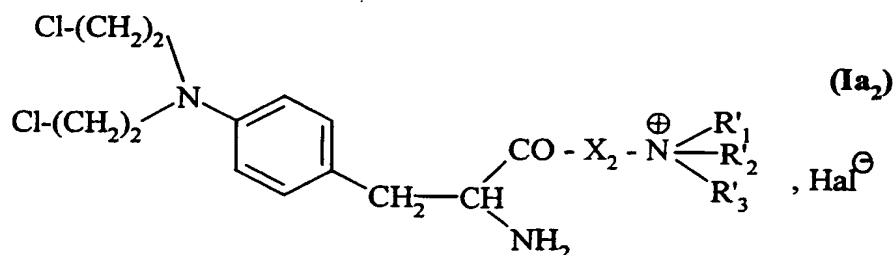
dans laquelle :

X₁ représente un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R'₁, R'₂, R'₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

Hal représente un atome d'halogène.

4- Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel qu'il est représenté par la formule (Ia₂) :



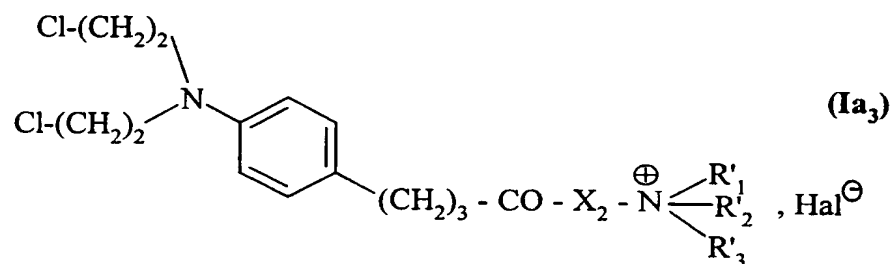
dans laquelle :

X₂ représente un groupement -NH-(CH₂)_m- dans lequel m représente un nombre entier compris entre 1 et 5 inclus,

R'₁, R'₂, R'₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

Hal représente un atome d'halogène.

5- Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel qu'il est représenté par la formule (Ia₃) :



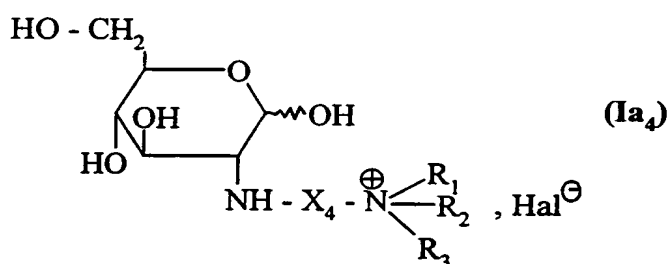
5 dans laquelle :

X₂ représente un groupement -NH-(CH₂)_m- dans lequel m représente un nombre entier compris entre 1 et 5 inclus,

R'₁, R'₂, R'₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

10 Hal représente un atome d'halogène.

6- Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel qu'il est représenté par la formule (Ia₄) :



dans laquelle :

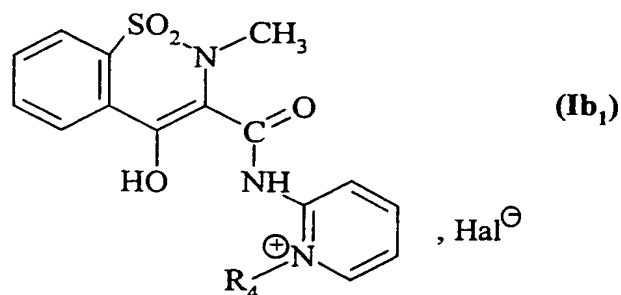
15 X₄ représente un groupement -CO-(CH₂)_m- dans lequel m représente un nombre entier compris entre 1 et 5 inclus,

R₁, R₂, R₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

20 ou R₁, R₂, R₃ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé,

Hal représente un atome d'halogène.

7- Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel qu'il est représenté par la formule (Ib₁) :

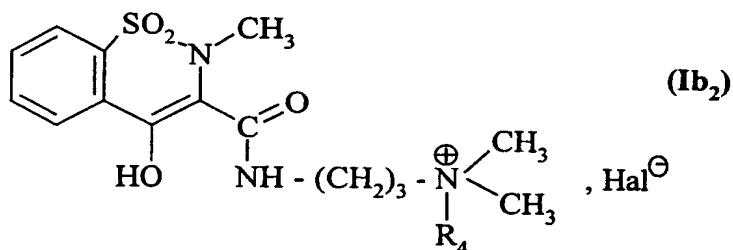


dans laquelle :

R₄ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

5 Hal représente un atome d'halogène.

8- Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel qu'il est représenté par la formule (Ib₂) :

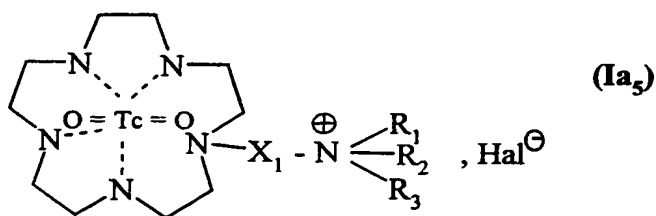


dans laquelle :

R₄ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

10 Hal représente un atome d'halogène.

9- Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel qu'il est représenté par la formule (Ia₅) :



dans laquelle :

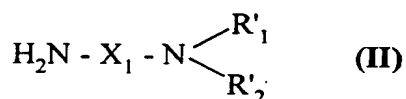
X₁ représente un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

15 R₁, R₂, R₃, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

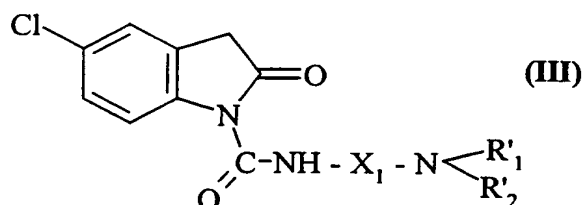
ou R_1 , R_2 , R_3 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé,

Hal représente un atome d'halogène.

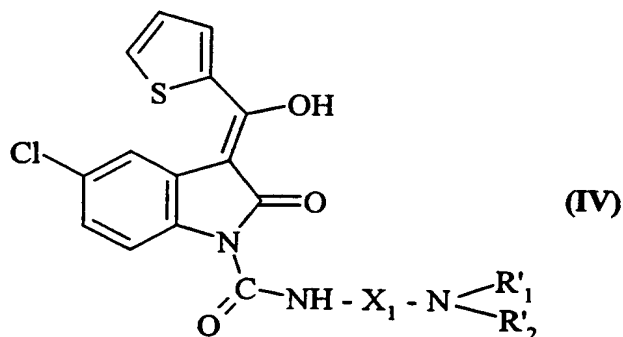
10 - Procédé de préparation des composés de formule (Ia₁) selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'ils sont obtenus à partir du 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-indole-1-carboxylate de 4-nitrophényle que l'on fait réagir avec une amine de formule (II) :



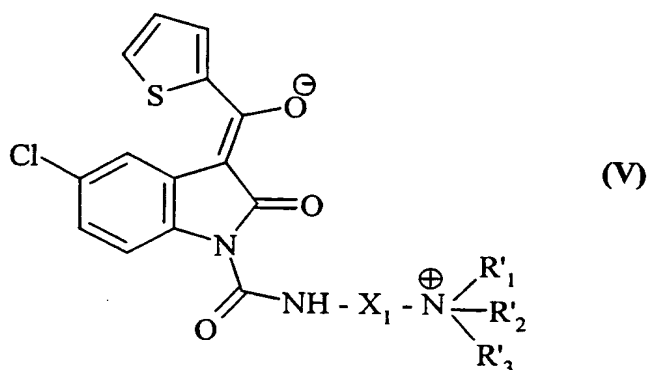
dans laquelle X_1 , R'_1 et R'_2 sont tels que définis dans la revendication 3, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle X_1 , R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à l'action du chlorure de 2-thénoyl en milieu basique sous atmosphère inerte, puis à un traitement acide, pour conduire au composé de formule (IV) :

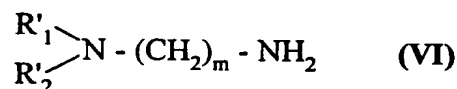


dans laquelle X_1 , R'_1 , et R'_2 sont tels que définis précédemment, qui est transformé en sel de sodium correspondant, puis qui subit l'action d'un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié de formule R'_3 Hal (dans laquelle R'_3 est tel que défini précédemment et Hal représente un atome d'halogène), pour conduire au composé de formule (V) :

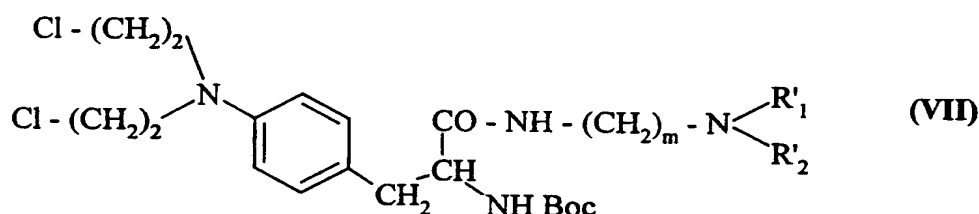


dans laquelle X_1 , R'_1 , R'_2 et R'_3 sont tels que définis précédemment, qui, en milieu chlorhydrique, conduit au composé de formule (Ia₁), que l'on purifie le cas échéant.

- 5 **11-** Procédé de préparation des composés de formule (Ia₂) selon la revendication 4 caractérisé en ce qu'ils sont obtenus à partir du Melphalan dont la fonction amine a été préalablement protégée par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) avec une amine de formule (VI) en présence d'un réactif de couplage peptidique :



- 10 dans laquelle R'_1 , R'_2 et m sont tels que définis dans la revendication 4, pour conduire au composé de formule (VII) :

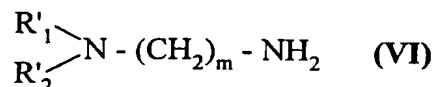


dans laquelle m , R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à l'action d'un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié de formule R'_3 Hal (dans laquelle R'_3 est tel que défini précédemment et Hal représente un atome d'halogène), puis à un traitement chlorhydrique, pour conduire au composé de formule (Ia₂) que l'on purifie le cas échéant.

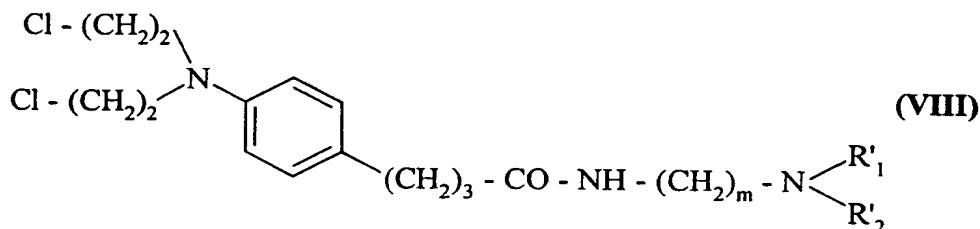
15 **12-** Procédé de préparation des composés de formule (Ia₃) selon la revendication 5 caractérisé en ce qu'ils sont obtenus à partir du Chlorambucil dont on transforme la

- 26 -

fonction acide en chlorure d'acide correspondant,
puis que l'on fait réagir avec une amine de formule (VI), en présence ou non d'un réactif de couplage peptidique :

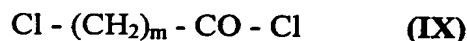


- 5 dans laquelle R'_1 , R'_2 et m sont tels que définis dans la revendication 5,
pour conduire au composé de formule (VIII) :

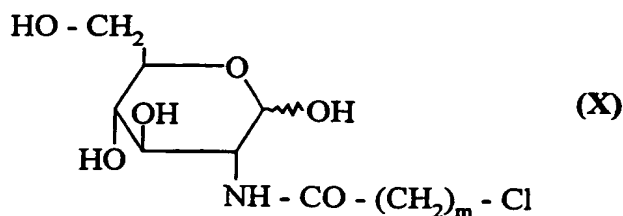


- dans laquelle m , R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment,
que l'on soumet à l'action d'un halogénure d'alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié de formule
10 $R'_3\text{Hal}$ (dans laquelle R'_3 est tel que défini précédemment et Hal représente un atome
d'halogène),
pour conduire au composé de formule (Ia₂) que l'on purifie le cas échéant.

- 13- Procédé de préparation des composés de formule (Ia₄) selon la revendication 6
caractérisé en ce qu'ils sont obtenus par réaction de la Glucosamine avec un chlorure
15 d'acide de formule (IX) :

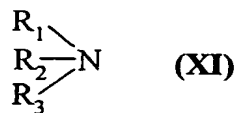


dans laquelle m est tel que défini dans la revendication 6,
pour conduire au composé de formule (X) :



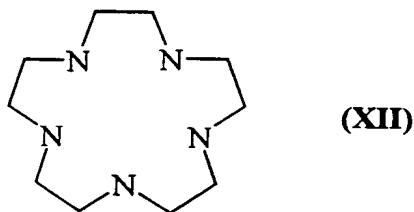
- 20 dans laquelle m est tel que défini précédemment,
que l'on condense sur une amine de formule (XI) :

- 27 -

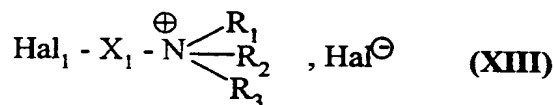


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans la revendication 6,
pour conduire au composé de formule (Ia₄) que l'on purifie le cas échéant et dont on sépare
éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

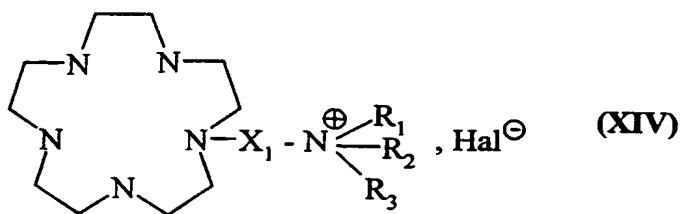
- 5 **14-** Procédé de préparation des composés de formule (Ia₅) selon la revendication 9
caractérisé en ce qu'ils sont obtenus à partir du composé de formule (XII) :



sur lequel on fait réagir un halogénure d'halogénoalkylammonium de formule (XIII) :



- 10 dans laquelle X_1 , R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans la revendication 9, Hal et Hal₁,
identiques ou différents, représentent des atomes d'halogène,
pour conduire au composé de formule (XIV) :



- 15 dans laquelle X_1 , R_1 , R_2 , R_3 et Hal sont tels que définis précédemment,
que l'on fait réagir avec du pertechnéate de sodium en présence de chlorure d'étain,
pour conduire au composé de formule (Ia₅) que l'on purifie le cas échéant.

15- Procédé de préparation des composés de formule (Ib₁) selon la revendication 7
caractérisé en ce qu'ils sont obtenus à partir du Piroxicam sur lequel on fait réagir un
halogénure d'alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, que l'on purifie le cas échéant.

16- Procédé de préparation des composés de formule (Ib₂) selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'ils sont obtenus à partir de l'amine correspondante sur laquelle on fait réagir un halogénure d'alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, que l'on purifie le cas échéant.

5 **17-** Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

18- Composition pharmaceutique selon la revendication 17 contenant un composé selon l'une des revendications 1 à 8 utile pour le traitement des pathologies dues à une atteinte du cartilage.

10 **19-** Composition pharmaceutique selon la revendication 17 contenant un composé selon l'une des revendications 1 ou 9 utile à titre de réactif de diagnostic capable de révéler une pathologie du cartilage ou un métabolisme.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/FR 00/01731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/06 C07D417/12 C07D279/02 C07C237/20 C07H15/26
C07F13/00 A61K49/00 A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K C07F C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 08146 A (ISRAEL STATE ; RACHAMAN ELIEZER (IL); HELDMAN ELIAHU (IL); ADANI RA) 6 March 1997 (1997-03-06) page 11 page 14; figures 11B1,2 ---	1,2,6,9, 13,17-19
X	EP 0 208 404 A (PFIZER) 14 January 1987 (1987-01-14) claims -----	1,2, 17-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2000

Date of mailing of the international search report

29/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pauwels, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No

PCT/FR 00/01731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9708146 A	06-03-1997	AU 6835996 A CA 2230578 A EP 0851859 A JP 11511456 T	19-03-1997 06-03-1997 08-07-1998 05-10-1999
EP 0208404 A	14-01-1987	US 4623486 A AT 56010 T AU 557396 A CA 1270485 A CN 86103603 A,B DD 247451 A DE 3673710 D DK 249086 A EG 17811 A ES 555374 D ES 8707211 A FI 862252 A,B, GR 861389 A HU 43597 A,B HU 199839 B IL 78912 A JP 1863267 C JP 5075754 B JP 61277683 A KR 8700913 B NO 862124 A,B, NZ 216310 A PH 23146 A PT 82649 A,B SU 1538896 A SU 1531855 A YU 90686 A ZA 8603986 A	18-11-1986 15-09-1990 18-12-1986 19-06-1990 21-01-1987 08-07-1987 04-10-1990 30-11-1986 30-08-1990 16-07-1987 01-10-1987 30-11-1986 17-09-1986 30-11-1987 28-03-1990 12-07-1990 08-08-1994 21-10-1993 08-12-1986 06-05-1987 01-12-1986 28-10-1988 11-05-1989 01-06-1986 23-01-1990 23-12-1989 31-10-1987 27-01-1988

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/FR 00/01731

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D409/06 C07D417/12 C07D279/02 C07C237/20 C07H15/26
C07F13/00 A61K49/00 A61P19/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C A61K C07F C07H

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 08146 A (ISRAEL STATE ; RACHAMAN ELIEZER (IL); HELDMAN ELIAHU (IL); ADANI RA) 6 mars 1997 (1997-03-06) page 11 page 14; figures 11B1,2	1,2,6,9, 13,17-19
X	EP 0 208 404 A (PFIZER) 14 janvier 1987 (1987-01-14) revendications	1,2, 17-19

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pauwels, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No

PCT/FR 00/01731

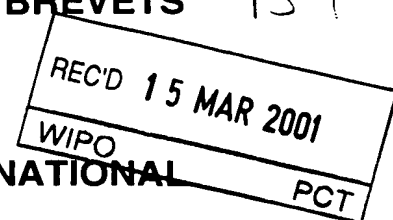
Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9708146 A	06-03-1997	AU 6835996 A	19-03-1997
		CA 2230578 A	06-03-1997
		EP 0851859 A	08-07-1998
		JP 11511456 T	05-10-1999
EP 0208404 A	14-01-1987	US 4623486 A	18-11-1986
		AT 56010 T	15-09-1990
		AU 557396 A	18-12-1986
		CA 1270485 A	19-06-1990
		CN 86103603 A,B	21-01-1987
		DD 247451 A	08-07-1987
		DE 3673710 D	04-10-1990
		DK 249086 A	30-11-1986
		EG 17811 A	30-08-1990
		ES 555374 D	16-07-1987
		ES 8707211 A	01-10-1987
		FI 862252 A,B,	30-11-1986
		GR 861389 A	17-09-1986
		HU 43597 A,B	30-11-1987
		HU 199839 B	28-03-1990
		IL 78912 A	12-07-1990
		JP 1863267 C	08-08-1994
		JP 5075754 B	21-10-1993
		JP 61277683 A	08-12-1986
		KR 8700913 B	06-05-1987
		NO 862124 A,B,	01-12-1986
		NZ 216310 A	28-10-1988
		PH 23146 A	11-05-1989
		PT 82649 A,B	01-06-1986
		SU 1538896 A	23-01-1990
		SU 1531855 A	23-12-1989
		YU 90686 A	31-10-1987
		ZA 8603986 A	27-01-1988

IST

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)





Référence du dossier du déposant ou du mandataire VECTOR-1	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01731	Date du dépôt international (jour/mois/année) 22/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 23/06/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D409/06		
Déposant ADIR ET COMPANIE		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 28/12/2000	Date d'achèvement du présent rapport 12.03.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Rivat, C N° de téléphone +49 89 2399 2191 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01731

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1-19 version initiale

Revendications, N°:

1-19 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01731

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-19
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-19
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-19
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: WO-A-97/08146

D2: EP-A-0 208 404

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Le document D1 décrit des dérivés pyridiniums efficaces en tant qu'inhibiteurs de cholinestérase. Ces composés diffèrent de ceux de la présente demande par le fait que le noyau pyridinium est porteur d'un groupement carbamoyloxy en position 3.

D2 décrit des esters, prodrugs de différents oxicams tels que le Piroxicam, un composé possédant une activité anti-inflammatoire mise à profit dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le Piroxicam, cité dans D2, se différencie des composés de la présente demande par l'absence de quaternisation de l'azote du groupement pyridyl.

La nouveauté de la demande est donc établie vis-à-vis des documents de l'art antérieur cités dans le rapport de recherche (Article 33(2) PCT).

2. Le document D2, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, révèlent des dérivés du Piroxicam, composé utile dans le traitement des pathologies des tissus cartilagineux.

Le problème que se propose de résoudre la présente invention semble donc être l'obtention de dérivés de principes actifs possédant un tropisme amélioré pour les tissus cartilagineux.

Aucun des documents de l'art antérieur cités dans le rapport de recherche ne suggérant l'utilisation d'un azote quaternaire afin d'augmenter l'attraction d'un principe

THIS PAGE BLANK (USPTO)

actif pour les tissus cartilagineux, l'homme du métier n'aurait par conséquent pas considéré cette possibilité afin de résoudre le problème posé.

Au vu des résultats des tests biologiques, le problème semble être résolu et, en conséquence, l'objet des revendications 1 à 19 de la présente demande est considéré comme impliquant une activité inventive (art. 33(3) PCT).

Concernant le point VII**Irrégularités dans la demande internationale**

1. Le groupement R utilisé p. 3, l. 9 n'a pas été défini auparavant dans la description comme indiqué p. 3 (Art. 6 PCT).
2. Le procédé de l'exemple 7 faisant référence au procédé de l'exemple 6, il semblerait que le Piroxicam réagisse sur le iodométhane et non sur la pyridine comme indiqué (Art. 6 PCT).

Concernant le point VIII**Observations relatives à la demande internationale**

Les expressions entre parenthèses utilisées dans les revendications 1, 10, 11 et 12 laissent un doute quant à l'étendue du domaine revendiqué. L'objet des dites revendications n'est donc pas clairement défini (Art. 6 PCT).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire VECTOR-1	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01731	Date du dépôt international(jour/mois/année) 22/06/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 23/06/1999
Déposant ADIR ET COMPANIE		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

DERIVES D' AMONIUM QUATERNAIRE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR USAGE EN PHARMACIE

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/IR 00/01731

A. CLASSEMENT DEL OBJET DE LA DEMANDE				
CIB 7	C07D409/06	C07D417/12	C07D279/02	C07C237/20
	C07F13/00	A61K49/00	A61P19/00	C07H15/26

CIB 7 C07D C07C A61K C07F C07H

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
-------------	--	-------------------------------

X	WO 97 08146 A (ISRAEL STATE ;RACHAMAN ELIEZER (IL); HELDMAN ELIAHU (IL); ADANI RA) 6 mars 1997 (1997-03-06) page 11 page 14; figures 11B1,2 ---	1,2,6,9, 13,17-19
X	EP 0 208 404 A (PFIZER) 14 janvier 1987 (1987-01-14) revendications -----	1,2, 17-19

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

20 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pauwels, G

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/TR 00/01731

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9708146	A	06-03-1997	AU 6835996 A	19-03-1997
			CA 2230578 A	06-03-1997
			EP 0851859 A	08-07-1998
			JP 11511456 T	05-10-1999
EP 0208404	A	14-01-1987	US 4623486 A	18-11-1986
			AT 56010 T	15-09-1990
			AU 557396 A	18-12-1986
			CA 1270485 A	19-06-1990
			CN 86103603 A,B	21-01-1987
			DD 247451 A	08-07-1987
			DE 3673710 D	04-10-1990
			DK 249086 A	30-11-1986
			EG 17811 A	30-08-1990
			ES 555374 D	16-07-1987
			ES 8707211 A	01-10-1987
			FI 862252 A,B,	30-11-1986
			GR 861389 A	17-09-1986
			HU 43597 A,B	30-11-1987
			HU 199839 B	28-03-1990
			IL 78912 A	12-07-1990
			JP 1863267 C	08-08-1994
			JP 5075754 B	21-10-1993
			JP 61277683 A	08-12-1986
			KR 8700913 B	06-05-1987
			NO 862124 A,B,	01-12-1986
			NZ 216310 A	28-10-1988
			PH 23146 A	11-05-1989
			PT 82649 A,B	01-06-1986
			SU 1538896 A	23-01-1990
			SU 1531855 A	23-12-1989
			YU 90686 A	31-10-1987
			ZA 8603986 A	27-01-1988

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/019804

Applicant's or agent's file reference VECTOR-1	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01731	International filing date (day/month/year) 22 June 2000 (22.06.00)	Priority date (day/month/year) 23 June 1999 (23.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 409/06		
Applicant LES LABORATOIRES SERVIER		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 28 December 2000 (28.12.00)	Date of completion of this report 12 March 2001 (12.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01731

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-19 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-19 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01731

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-97/08146

D2: EP-A-0 208 404

1. Document D1 describes pyridinium derivatives that are effective as cholinesterase inhibitors. These compounds differ from those of the present application by virtue of the fact that the pyridinium ring carries a carbamoyloxy grouping at position 3.

D2 describes esters that are prodrugs of various oxicams such as piroxicam, a compound with anti-inflammatory activity advantageously used in the treatment of rheumatoid polyarthrititis. The piroxicam, cited in D2, differs from the compounds of the present application by virtue of the absence of quaternisation of the nitrogen in the pyridyl grouping.

It follows that the novelty of the application over the prior art documents cited in the search report is acknowledged (PCT Article 33(2)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2. Document D2, which is considered to be the closest prior art, discloses derivatives of piroxicam, which is a compound useful in the treatment of diseases of cartilage tissues.

The problem which the present invention aims to solve therefore appears to be that of providing derivatives of active principles with an enhanced tropism for cartilage tissues.

Since none of the prior art documents cited in the search report suggests using a quaternary nitrogen to enhance the attraction of an active principle to cartilage tissues, a person skilled in the art would not have considered this option in order to solve the stated problem.

In view of the results of the biological tests, the problem appears to be solved and, as a result, the subject matter of Claims 1 to 19 of the present application is considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. The R grouping used on page 3, line 9 has not been previously defined in the description, as indicated on page 3 (PCT Article 6).
2. Since the method of Example 7 refers to the method of Example 6, it would appear that the piroxicam reacts on the iodomethane rather than on the pyridine, as indicated (PCT Article 6).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The expressions between parentheses in Claims 1, 10, 11 and 12 cast doubt on the scope of protection sought. It follows that the subject matter of said claims is not clearly defined (PCT Article 6).

THIS PAGE BLANK (USPTO.)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire, WD17 4PJ, England;
2. That I am well acquainted with the French and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the Request and Specification of International Patent Application No. PCT/FR00/01731 as originally filed;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this

17th

day of

October 2001

V.I. Coulson

V.I. COULSON

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) VECTOR-1

Box No. I TITLE OF INVENTION New quaternary ammonium compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.	
Box No. II APPLICANT <input type="checkbox"/> This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Telephone No. 01.55.72.60.00	
Facsimile No. 01.55.72.72.13	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) MADELMONT, Jean-Claude 32, boulevard du Chauffour 63540 ROMAGNAT FRANCE	
This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
<input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: <input type="checkbox"/> agent <input checked="" type="checkbox"/> common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Telephone No. 01.55.72.60.00	
Facsimile No. 01.55.72.72.13	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
<input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> GIRAUD, Isabelle 17, rue Poncillon 63000 CLERMONT-FERRAND FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FR	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> NICOLAS, Colette 1, route de Paris 63200 LE CHEIX-SUR-MORGE FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FR	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MAURIZIS, Jean-Claude 3, impasse Lamartine 63170 PERIGNAT-LES-SARLIEVE FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FR	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> RAPP, Maryse 3, allée des Figuiers 63960 VEYRE-MONTON FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FR	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
<input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

OLLIER, Monique
6, rue des Caves
63540 ROMAGNAT
FRANCE

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

FR

State (that is, country) of residence:

FR

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

RENARD, Pierre
3, avenue du Parc
78150 LE CHESNAY
FRANCE

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

FR

State (that is, country) of residence:

FR

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CAIGNARD, Daniel-Henri
22, avenue de la République
78230 LE PECQ
FRANCE

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

FR

State (that is, country) of residence:

FR

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No. V DESIGNATION OF STATES*Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates | <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda | <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> MZ Mozambique |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> IN India | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> BZ Belize | | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> CO Colombia | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania | |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg | <input type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> DM Dominica | <input type="checkbox"/> MA Morocco | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> DZ Algeria | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input type="checkbox"/> EC Ecuador | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland | | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

THIS PAGE BLANK (18)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 23 June 1999 (23/06/99)	99.08020	FR		
item (2)				
item (3)				

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s) :

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA)
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

13 March 2000
(13/03/00)

FA 579822

FR

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains the following number of sheets:

request : 5

description (excluding
sequence listing part) : 19

claims : 9

abstract : 1

drawings :

sequence listing part
of description :

Total number of sheets : 34

This international application is accompanied by the item(s) marked below:

1. ☐ fee calculation sheet
2. ☐ separate signed power of attorney
3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
4. ☐ statement explaining lack of signature
5. ☒ priority document(s) identified in Box No VI as item(s):
6. ☐ translation of international application into (language):
7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material
8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form
9. ☒ other (specify): Search Report

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: FRENCH

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

For the company (signature) (signature) (signature) (signature)
ADIR ET (MAELMONT, Jean-Claude) (GIRAUD, Isabelle) (NICOLAS, Colette) (MAURIZIS, Jean-Claude)
COMPAGNIE (signature)
O. OSTERMANN (signature) (signature) (signature) (signature)
Authorised signatory (RAPP, Maryse) (OLLIER, Monique) (RENAUD, Pierre) (CAIGNARD, Daniel-Henri)

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received <input type="checkbox"/> not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority specified by the applicant: ISA/	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**NEW QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS,
A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF
AND THE PHARMACEUTICAL USE THEREOF**

The present invention relates to new quaternary ammonium compounds, to a process for
5 their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The new quaternary ammonium compounds enable the vectorisation of active ingredients
in cartilaginous tissue and hence the treatment of pathologies caused by attack on the
cartilage whether they are articular or cancerous pathologies. They may also be used as
diagnostic reagents, capable, for example, of revealing a pathology of the cartilage or a
10 metabolism (radioactive marker, stained marker,...).

The therapeutic agents currently available commercially for the treatment of articular
pathologies, such as arthritis or osteoarthritis, generally exhibit a low affinity for the target
tissues and require the administration of high doses to achieve the desired therapeutic
effect.

15 The administration of such strong doses of active ingredients gives rise to an increase in
the frequency of side effects. For example, the administration of non-steroidal anti-
inflammatories is known to cause significant digestive toxicity.

In the field of bone cancerology, the therapeutic agents currently used for the treatment of
chondrosarcomas are likewise known, for example, to produce undesirable side effects,
20 especially toxicities, for example haematological or non-haematological toxicities.

Finally, in the field of diagnostic products for cartilaginous pathologies, the products
currently used have the disadvantage of lacking specificity for the targets at which they are
aimed.

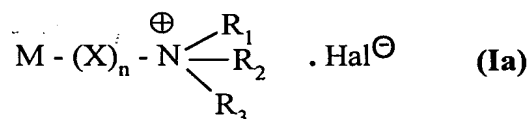
There has thus been particular interest in functionalising those different kinds of compound
25 in order specifically to target cartilaginous tissue and thus limit, or even suppress, the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

undesirable effects observed when such compounds are administered directly.

The new compounds forming the subject of the present invention make it possible, both by increasing the tropism and by decreasing the doses administered, for the side effects to be significantly attenuated and for the therapeutic index of the active molecules to be strengthened.

The present invention relates more specifically to compounds of a formula corresponding to formula (Ia) or (Ib) :



wherein :

M represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on the cartilage,

R₁, R₂ and R₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

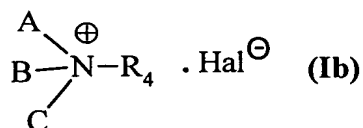
or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocycle,

X represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene chain in which one or more -CH₂- groups are optionally replaced by a sulphur atom, an oxygen atom, an -NR- group (wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group), a -CO- group, a -CO-NH- group, a -CO₂- group, an -SO- group or an -SO₂- group,

n represents 0 or 1, and

Hal represents a halogen atom,

or,



R₄ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

Hal represents a halogen atom, and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

$\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagdown \\ \text{B}-\text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \end{array}$ represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on the cartilage, wherein the nitrogen atom may optionally be included in a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic system, or included in a double bond.

5 Preferably, the compounds of formula (Ia) are compounds wherein :

n is 1,

X represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene chain, a group -NR-(CH₂)_m- (wherein R is as defined hereinbefore), a group -CO-(CH₂)_m-, or a group -CO-NH-(CH₂)_m, in which groups m represents an integer from 1 to 5 inclusive.

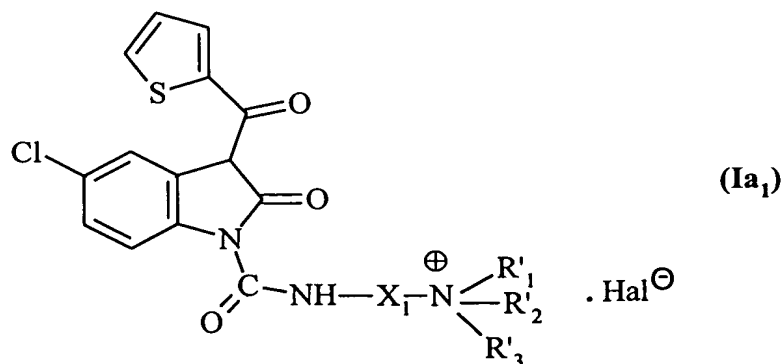
10 R₁, R₂ and R₃ in the compounds of formula (Ia) are preferably identical or different, linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups or, together with the nitrogen atom carrying them, form a pyridine or piperidine ring (in which case one of those groups is a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group).

The molecules M or $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagdown \\ \text{B}-\text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \end{array}$ that can be used for the treatment or the diagnosis of pathologies

15 or the diagnosis of pathologies caused by attack on the cartilage are more especially: antiinflammatories, antiarthritics, antiosteoarthritics, analgesics or specific anti-tumour agents.

Preferred compounds of formula (Ia) used as active ingredient are :

20 * molecules derived from *tenidap* of formula (Ia₁) :



THIS PAGE BLANK (USPTO)

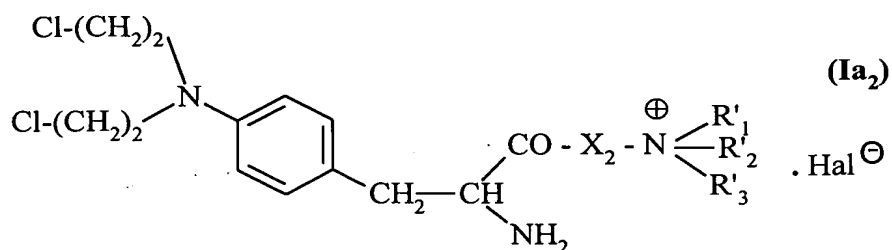
wherein :

X_1 represents a linear or branched (C_1-C_6) alkylene group,

R'_1 , R'_2 and R'_3 , which may be identical or different, represent a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group, and

Hal represents a halogen atom,

* molecules derived from *melfhalan* of formula **(Ia₂)** :



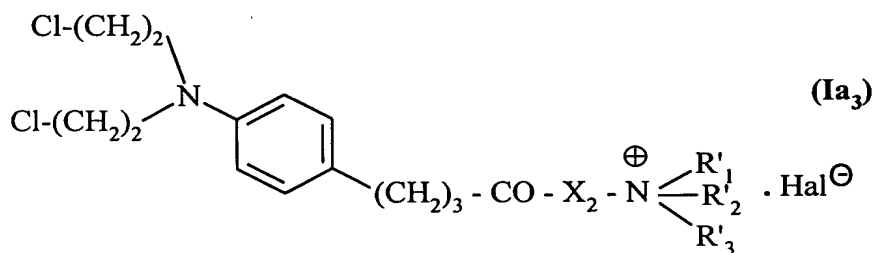
wherein :

X_2 represents a group $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ wherein m is as defined hereinbefore,

R'_1 , R'_2 and R'_3 are as defined hereinbefore, and

Hal represents a halogen atom,

* molecules derived from *chlorambucil* of formula **(Ia₃)** ;



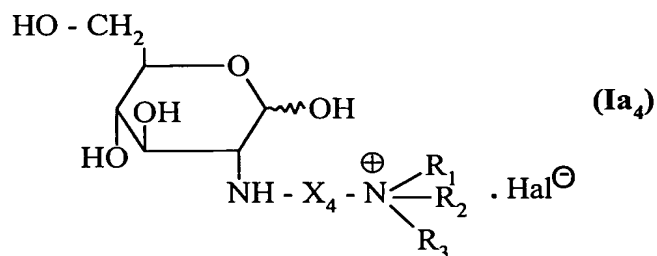
wherein :

X_2 , R'_1 , R'_2 and R'_3 are as defined hereinbefore, and

Hal represents a halogen atom,

* molecules derived from *glucosamine* of formula **(Ia₄)** :

THIS PAGE BLANK (USPTO)



wherein :

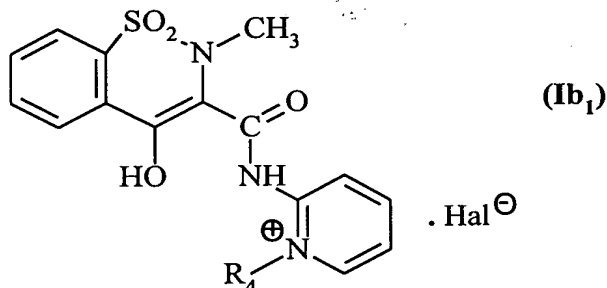
X₄ represents a group -CO-(CH₂)_m- wherein m is as defined hereinbefore,

R₁, R₂ and R₃ are as defined hereinbefore, and

Hal represents a halogen atom.

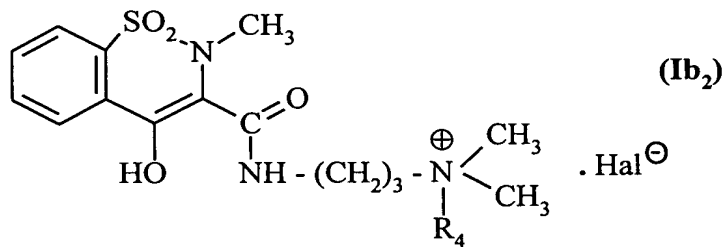
Preferred compounds of formula (Ib) used as active ingredient are :

✖ molecules derived from *piroxicam* of formula (Ib₁) :



wherein R₄ and Hal are as defined hereinbefore,

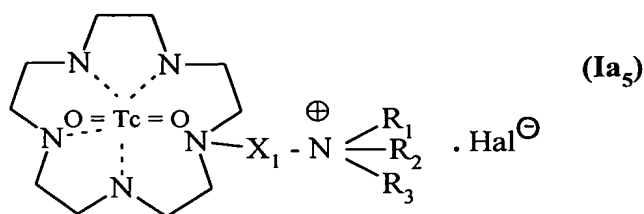
10 ✖ molecules of formula (Ib₂) :



wherein R₄ and Hal are as defined hereinbefore.

Preferred compounds of formula (Ia) used as diagnostic reagents are compounds of formula (Ia₅) :

THIS PAGE BLANK (USPTO)



wherein X₁, R₁, R₂, R₃ and Hal are as defined hereinbefore.

The invention relates also to a process for the preparation of the compounds of formula (Ia) or (Ib).

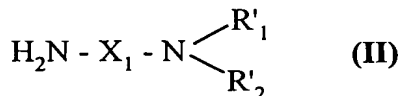
- 5 The compounds of formula (Ia) are obtained according to conventional processes of organic chemistry by functionalisation in one or more steps, according to the nature of the X group required, of a compound of formula M - P (wherein M is as defined for formula (Ia) and P represents a hydrogen atom or a hydroxy group) or of a precursor of the compound of formula M - P followed by the reactions necessary for the formation of the
- 10 final compound of formula (Ia).

The compounds of formula (Ib) are obtained by reaction of an alkyl halide with a compound of formula

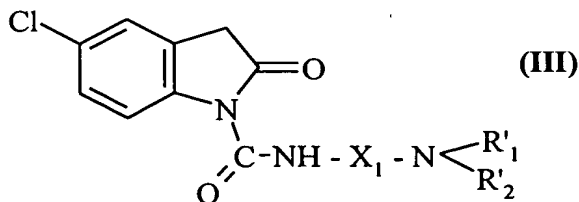


as defined hereinbefore.

- The molecules derived from tenidap of formula (Ia₁) defined hereinbefore are obtained starting from 4-nitrophenyl 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-1-carboxylate, which is
- 15 reacted with an amine of formula (II) :



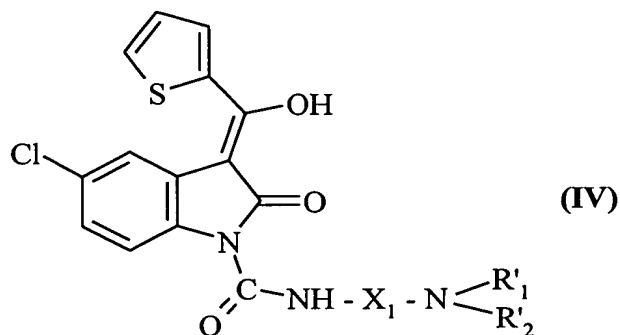
wherein X₁, R'₁ and R'₂ are as defined hereinbefore,
to yield a compound of formula (III) :



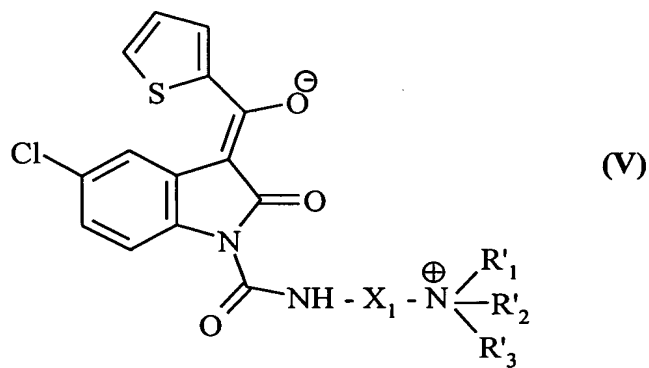
- 20 wherein X₁, R'₁ and R'₂ are as defined hereinbefore,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

which is subjected to the action of 2-thienoyl chloride in basic medium, under an inert atmosphere, and then to treatment with an acid, to yield a compound of formula (IV) :

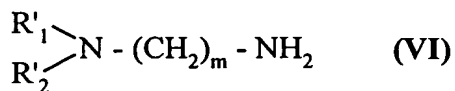


- 5 which is converted into the corresponding sodium salt, which is then subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide (R'₃Hal) to yield a compound of formula (V) :



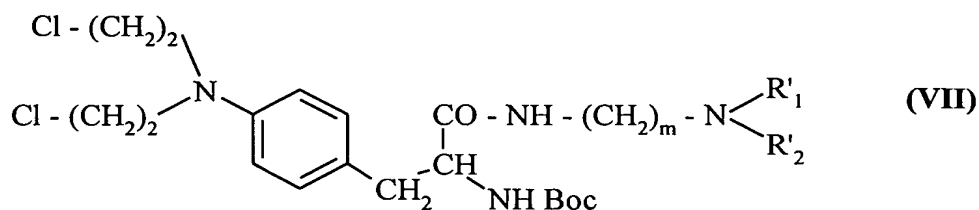
10 which, in hydrochloric medium, yields a compound of formula (Ia₁), which if necessary is purified.

The molecules derived from melphalan of formula (Ia₂) defined hereinbefore are obtained starting from melphalan, the amine function of which has been protected beforehand by a *tert*-butoxycarbonyl group (Boc), using an amine of formula (VI) in the presence of a peptide coupling reagent :



15 wherein R'₁, R'₂ and m are as defined hereinbefore, to yield a compound of (VII) :

THIS PAGE BLANK (USPTO)



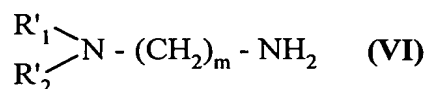
wherein m, R'₁ and R'₂ are as defined hereinbefore,

which is subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, then to treatment with HCl,

5 to yield a compound of formula (Ia₂), which if necessary is purified.

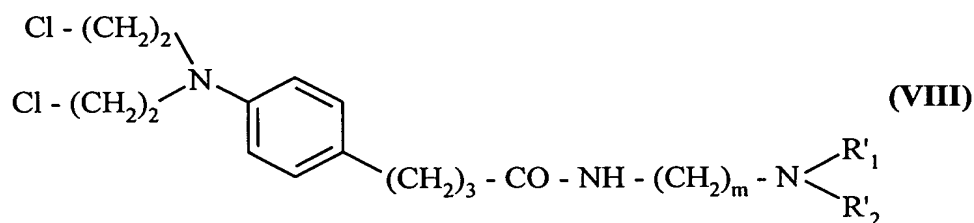
The molecules derived from chlorambucil of formula (Ia₃) defined hereinbefore are obtained starting from chlorambucil, the acid function of which is converted into the corresponding acid chloride,

10 which is then reacted with an amine of formula (VI), in the presence or absence of a peptide coupling reagent :



wherein R'₁, R'₂ and m are as defined hereinbefore,

to yield a compound of formula (VIII) :



15 wherein m, R'₁ and R'₂ are as defined hereinbefore,

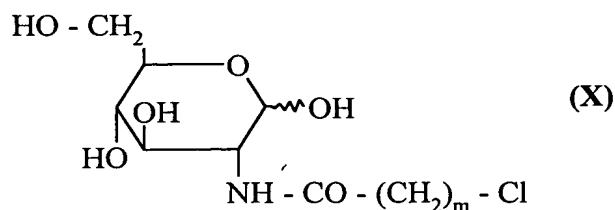
which is subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, to yield a compound of formula (Ia₂), which if necessary is purified.

The molecules derived from glucosamine of formula (Ia₄) defined hereinbefore are obtained by reaction of glucosamine with an acid chloride of formula (IX) :



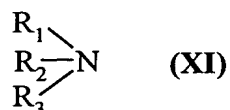
20 to yield a compound of formula (X) :

THIS PAGE BLANK (USPTO)



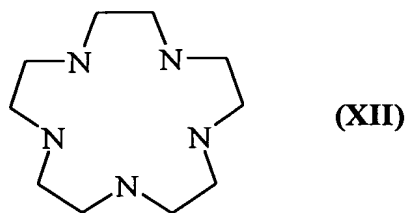
wherein m is as defined hereinbefore,

which is condensed with an amine of formula (XI) :



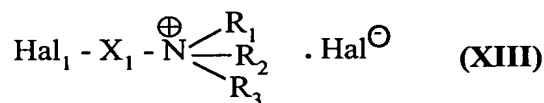
- 5 wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined hereinbefore,
 to yield a compound of formula (Ia₄), which if necessary is purified, and which is
 optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique.

The molecules of formula (Ia₅) defined hereinbefore are obtained starting from the
 compound of formula (XII) :



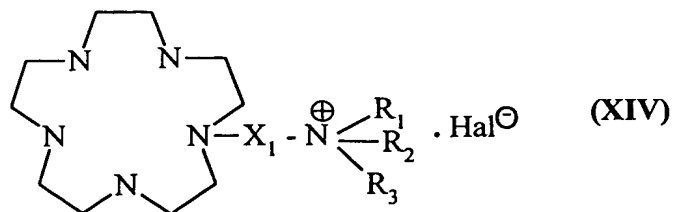
10

which is reacted with a haloalkylammonium halide of formula (XIII) :



wherein X_1 , R_1 , R_2 and R_3 are as defined hereinbefore, and Hal and Hal₁, which may be
 identical or different, represent halogen atoms,

- 15 to yield a compound of formula (XIV) :



wherein X_1 , R_1 , R_2 , R_3 and Hal are as defined hereinbefore,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

which is reacted with sodium pertechnetate in the presence of tin chloride, to yield a compound of formula (Ia₅), which if necessary is purified.

The molecules derived from piroxicam of formula (Ib₁) defined hereinbefore are obtained starting from piroxicam, which is reacted with a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, the resulting compound being purified if necessary.

The molecules of formula (Ib₂) defined hereinbefore are obtained starting from the corresponding amine, which is reacted with a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, the resulting compound being purified if necessary.

In biological studies, the compounds of the present invention have demonstrated an increased tropism for cartilaginous tissues. Those molecules, functionalised by the quaternary ammonium function, are furthermore distinguished by pharmaceutical behaviour very different from that of the non-functionalised molecules.

For example, a more elevated concentration has been observed in cartilage up to one hour after administration.

The invention extends also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I) with one or more appropriate inert, non-toxic excipients. Amongst the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those which are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions etc..

The useful dosage can be adapted in accordance with the nature and the severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient and also varies in accordance with the nature of the compound used.

The following Examples illustrate the invention but do not limit it in any way.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The starting materials used are known products or products prepared according to known procedures.

The structures of the compounds described in the Examples were determined according to customary spectroscopic techniques (infra-red NMR, mass spectrometry ...).

5 **EXAMPLE 1 :** {3-**[(Z)-5-Chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylene)-2-oxo-1H-indol-1-yl]carbonylamino**}propyl}trimethylammonium chloride

STEP A : N-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-1-carboxamide

10 12.08 mmol of 3-(dimethylamino)propylamine are added at ambient temperature to a solution of 12.08 mmol of 4-nitrophenyl 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-1-carboxylate in 70 ml of dichloromethane. The reaction is immediate. After extraction of the resulting solution with a 0.05N solution of sodium hydroxide until the aqueous phase no longer exhibits a yellow colour, the organic phase is dried, filtered and evaporated
15 under reduced pressure. The expected compound is isolated in the form of a brown solid.

Melting point : 84-85°C

STEP B : (Z)-N-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylene)-2-oxo-1H-indole-1-carboxamide hydrochloride

20 Under an argon atmosphere, 2.10 ml of triethylamine and 7.44 mmol of 2-thenoyl chloride are added to a 0°C solution of 7.44 mmol of the compound obtained in the above Step and 186 mg of 4-N,N-dimethylaminopyridine in 5 ml of dimethylformamide. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 3 hours. Following the addition of 4 ml of methanol then 4 ml of 37 % hydrochloric acid, the mixture is stirred at ambient temperature again for 1 hour and subsequently filtered. The yellow solid obtained is washed with
25 ice-cold water and dried, yielding the expected product.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Melting point : 197-198°C (decomposition)

STEP C : (Z)-N-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylene)-2-oxo-1H-indole-1-carboxamide sodium salt

A suspension containing 2.49 mmol of the product obtained in the above Step and 1.25 mmol of Na₂CO₃ in 70 ml of methanol is stirred at ambient temperature for 5 hours. The reaction mixture is then concentrated under reduced pressure and filtered. The precipitate is washed with ice-cold water and dried. The product obtained is treated with Na₂CO₃ in methanolic medium at ambient temperature again for 30 minutes. After evaporation, washing the residue with methanol and drying, the expected product is obtained.

Melting point : 211-212°C (decomposition)

STEP D : (Z)-(5-Chloro-1,2-dihydro-2-oxo-1-[[3-(trimethylammonio)propyl]-aminocarbonyl]-3H-indol-3-ylidene) 2-thienylmethanolate

3.33 mmol of methyl iodide are added under an argon atmosphere to a solution of 2.22 mmol of the compound obtained in the above Step in 30 ml of methanol. The mixture is left at ambient temperature for 3 hours. The expected product, which precipitates in the form of a yellow solid as the reaction proceeds, is isolated by filtration, washed with methanol and with ether, and dried.

Melting point : 260-261°C (decomposition)

STEP E : {3-[[3-(Z)-5-Chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylene)-2-oxo-1H-indol-1-yl]carbonylamino}propyl}trimethylammonium chloride

2.5 ml of 2N ethereal hydrogen chloride are added to a solution of 0.95 mmol of the product obtained in the above Step in 7 ml of dimethylformamide. The reaction mixture is stirred for 10 minutes at ambient temperature. The solution obtained is subsequently poured into 100 ml of ether. The yellow precipitate obtained is immediately filtered, washed thoroughly with ether and dried.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Melting point : 209-211°C

EXAMPLE 2 : {3-{{4-[bis(2-Chloroethyl)amino]-L-phenylalanyl}amino}propyl}-
trimethylammonium hydrochloride

STEP A : 1-{{N-tert-butoxycarbonyl-4-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-phenyl-
alanyl}amino}-3-(dimethylamino)propane

2.7 mmol of triethylamine and 1.98 mmol of di-tert-butyl dicarbonate are added in succession, at ambient temperature, to a solution of 1.32 mmol of melphalan hydrochloride in 7 ml of methanol. The mixture is then brought to 30-40°C. As soon as dissolution has taken place, the solution is stirred for 30 minutes at ambient temperature and then
10 evaporated under reduced pressure. The residue obtained is treated with an ice-cold dilute solution of hydrochloric acid (0.01 N) until a pH of 2 is reached. The solution is then immediately extracted with ethyl acetate. The organic phase is subsequently dried, filtered and concentrated under reduced pressure. The intermediate obtained is then taken up in 10 ml of dichloromethane. 1.33 mmol of 1-hydroxybenzotriazole and 1.33 mmol of
15 3-(dimethylamino)propylamine are added in succession to the resulting solution. A solution of 1.33 mmol of dicyclohexylcarbodiimide in 10 ml of dichloromethane is then added to the mixture obtained. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 5 hours. The urea formed is isolated by filtration. The filtrate is then extracted with a 1N NaHCO₃ solution and subsequently washed with water. The organic phase is dried,
20 filtered and evaporated under reduced pressure. The residue obtained is then purified by chromatography on silica gel (eluant : dichloromethane/ethanol, 1/1, then dichloromethane/ethanol/ammonia, 50/49/1). The expected compound is isolated in the form of an oil which crystallises.

Melting point : 80-82°C (decomposition)

STEP B : {3-{{N-tert-butoxycarbonyl-4-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-phenyl-
alanyl}amino}propyl}trimethylammonium iodide

0.92 mmol of methyl iodide is added under an inert atmosphere to a solution of 0.61 mmol

THIS PAGE BLANK (USPTO)

of the compound described in Step A in 5 ml of ethanol. The reaction mixture is left at ambient temperature for three hours and then concentrated under reduced pressure. The residue obtained is taken up in the minimum amount of methanol and then poured into an ethereal solution. The expected product is isolated in the form of a very hygroscopic solid by means of filtration, washing with ether and drying.

Melting point : 139-142°C

STEP C : **{3-{{4-[bis(2-Chloroethyl)amino]-L-phenylalanyl}amino}propyl}trimethylammonium hydrochloride**

0.148 mmol of the product obtained in Step B is treated at ambient temperature for two hours with 10 ml of 2N hydrochloric ethanol. The solution is then evaporated under reduced pressure. The residue obtained is dissolved in 50 ml of methanol and passed over resin for a few minutes. The methanolic fractions are evaporated off under reduced pressure. The residue obtained is taken up in the minimum amount of methanol and poured into an ethereal solution. The expected product is isolated in the form of a very hygroscopic white-beige solid by means of filtration, washing with ether and drying.

Melting point : 115-120°C

Index of rotation : $[\alpha]_D^{25} = + 49.2^\circ$ ($c = 1.04 \%$, 1N HCl)

EXAMPLE 3 : **{3-{{4-[4-[bis(2-Chloroethyl)amino]phenyl]butanoyl}amino}propyl}trimethylammonium iodide**

STEP A : **N-[3-(Dimethylamino)propyl]-4-{4-[bis(2-chloroethyl)amino]phenyl}-butyramide**

1.25 ml of thionyl chloride is added at 0°C, under an inert atmosphere, to a solution of 1.61 mmol of chlorambucil in 5 ml of dichloromethane. The reaction mixture is stirred at 4°C for 16 hours and then excess SOCl₂ is evaporated off under reduced pressure. The residue obtained is taken up in 10 ml of dichloromethane. 1.61 mmol of 3-(dimethylamino)propylamine dissolved in 10 ml of dichloromethane are added to the resulting solution at 0°C under an inert atmosphere. The mixture is then stirred at ambient

THIS PAGE BLANK (USPTO)

temperature for 1 hour. At the end of that time, a second addition of 1.61 mmol of diamine is carried out. After 4 hours' stirring, the reaction mixture is evaporated under reduced pressure. Following neutralisation with a 1N NaHCO₃ solution, the aqueous phase is extracted several times with dichloromethane. The different organic phases are combined,
5 washed with water until neutral, dried, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant : gradient of ethanol in dichloromethane starting from 0 and going up to 50 % and then, to finish, the eluant : dichloromethane/ethanol/ammonia, 50/49/1, is used). The expected product is obtained in the form of an oil.

10 **STEP B :** **{3-{{4-[4-[bis(2-Chloroethyl)amino]phenyl]butanoyl}amino}propyl-
trimethylammonium iodide**

1.01 mmol of methyl iodide is added under an inert atmosphere to a solution of 1.34 mmol of the compound obtained in the above Step in 7 ml of ethanol. The mixture is stirred at ambient temperature for 3 hours and then evaporated under reduced pressure. The oil
15 obtained is taken up in the minimum amount of methanol. The resulting solution is then poured into 150 ml of ether and stirred at 0°C for 1 hour. The precipitate formed is subsequently filtered off. After washing with ether and drying, the expected product is obtained in the form of a very hygroscopic beige solid.

Melting point : 118-120°C (decomposition)

20 **EXAMPLE 4 :** **2-(N,N,N-trimethylammonioacetamido)-2-deoxy- α,β -D-
glucopyranose chloride**

STEP A : **2-Chloroacetamido-2-deoxy- α,β -D-glucopyranose**

46.4 mmol of chloroethanoyl chloride are added dropwise to a solution, cooled to 0°C, of 23.2 mmol of glucosamine hydrochloride and 40 mmol of K₂CO₃ in 40 ml of distilled
25 water. The whole is stirred for 1 hour. After evaporation of the aqueous solution under reduced pressure, the solid obtained is washed several times with ethanol. The ethanolic phase is then concentrated under reduced pressure until precipitation of a white solid

THIS PAGE BLANK (USPTO)

occurs. After having been sufficiently cooled to 0°C, the solution is filtered. The white solid obtained is triturated with acetone and dried, yielding the expected product after recrystallisation from ethanol.

Melting point : 183-185°C

5 **STEP B :** **2-(*N,N,N*-Trimethylammonioacetamido)-2-deoxy- α,β -D-glucopyranose chloride**

9.8 mmol of the compound obtained in the above Step and 10 ml of a 4M ethanolic solution of triethylamine are placed under an inert atmosphere for 3 days at 40°C. The expected product is obtained by filtration of the precipitate formed, followed by washing
10 with ethanol, with ether and drying.

Melting point : 240-242°C

EXAMPLE 5 : **2-(Pyridinioacetamido)-2-deoxy- α,β -D-glucopyranose chloride**

9.8 mmol of the compound obtained in Step A of Example 4 are placed under an inert atmosphere in 50 ml of pyridine for 3 days at 40°C. The pyridine is then evaporated off *in vacuo* and the expected product is obtained by washing with ethanol, with ether and
15 drying.

Melting point : 223-225°C

EXAMPLE 6 : **{3-[(4-Hydroxy-2-methyl-1,1-dioxide-2*H*-1,2-benzothiazin-3-yl)-carboxamido]propyl}trimethylammonium iodide**

20 3.39 mol of *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-4-hydroxy-2-methyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzothiazin-3-yl]carboxamide are heated for 24 hours at 80°C under argon in the presence of 3 ml of iodomethane. After cooling, the precipitate obtained is filtered, washed with acetone and dried to yield the expected product.

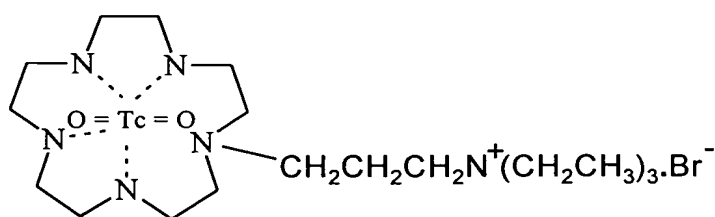
Melting point : 220-222°C (*decomposition*)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE 7 : 2-[(4-Hydroxy-2-methyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)-carboxamido]-N-methylpyridinium iodide

The expected product is obtained by reaction of piroxicam with pyridine in accordance with the process described in Example 6.

5 **EXAMPLE 8 : [15]ane-N5-(N-3-propyl)triethylammonium bromide hydrochloride labelled with technetium**

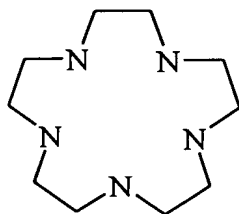


STEP A : [15]ane-N5-(N-3-propyl)triethylammonium bromide hydrochloride

10 10 mmol of (3-bromopropyl)triethylammonium are added to 10 mmol of [15ane]-N5^(*) dissolved in 50 ml of deionised water. After heating at 90°C for 12 hours under an inert atmosphere, the water is evaporated off. The oily residue is washed twice with dichloromethane and then dissolved in 100 ml of ethanol. Treatment with 4 ml of 10N HCl added dropwise, while cooling the balloon flask to 0°C, yields a flaky white precipitate which is filtered, washed with alcohol and then with ether and dried, yielding the expected
15 product.

Melting point : > 200°C (decomposition)

(*) [15ane]-N5 :



STEP B : [15]ane-N5-(N-3-propyl)triethylammonium bromide hydrochloride labelled with technetium

20 Labelling the compound obtained in Step A with technetium is carried out *in vacuo* in a

THIS PAGE BLANK (USPTO)

sterile flask of 15 ml capacity into which the following are introduced :

- a solution of 7.5 mmol of the product obtained in Step A in 1 ml of physiological serum,
 - sodium pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$, 25 mCi ; 925 MBq) dissolved in 1 ml of physiological serum; the flask is heated at 85°C for 5 minutes (metal bath),
 - 5 - a deoxygenated aqueous solution of $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (9 mmol), prepared for immediate use.
- The labelling is carried out by heating for 30 minutes at 85°C.

PHARMACOLOGICAL STUDY **OF THE COMPOUNDS OF THE INVENTION**

Pharmacokinetic study : tissue distribution study

- 10 This study was carried out with molecules labelled with ^{14}C . The tissue distribution study was carried out by direct measurement of the radioactivity across whole-body sections in accordance with the following method : male Sprague-Dawley rats were administered intravenously or orally with a dose of the labelled molecule. Then, at times ranging from 5 minutes to 24 hours after the administration, the animals were sacrificed by ether
- 15 inhalation and frozen in liquid nitrogen.

Sections were then prepared using a cryomicrotome and, after desiccation, the distribution of radioactivity was measured using an image analyser.

The results obtained with the compounds of the invention demonstrate that the compounds exhibit an increased tropism for cartilaginous tissues.

- 20 In respect of the compounds of Examples 4 and 5, apart from the kidney, an elimination organ which binds significant amounts of radioactivity in the first minutes following the injection, cartilage, and to a lesser degree skin, are the only targets. When the same study is carried out with non-functionalised glucosamine, the liver is the main target organ.

- 25 In respect of the compound of Example 6, cartilage exhibits a far greater affinity than the surrounding tissues. Maximum binding is achieved 5 minutes after injection. A very high

THIS PAGE BLANK (USPTO)

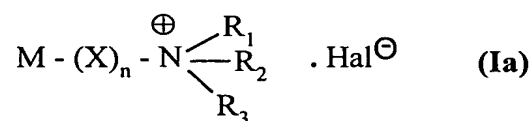
affinity for cartilage is likewise observed when this study is performed after administration of the labelled molecule by the oral route.

As for the compound of Example 8, that compound has a raised concentration in cartilaginous tissue 10 minutes after injection.

NO. 3761 BLANK (USPTO)

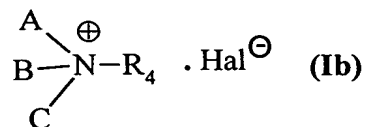
CLAIMS

1- Compounds of formula (Ia) or (Ib) :



wherein :

- 5 M represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on the cartilage,
- R₁, R₂ and R₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a saturated or
10 unsaturated nitrogen-containing heterocycle,
- X represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene chain in which one or more -CH₂- groups are optionally replaced by a sulphur atom, an oxygen atom, an -NR- group (wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group), a -CO- group, a -CO-NH- group, a -CO₂- group, an -SO- group or an -SO₂- group,
- 15 n represents 0 or 1, and
- Hal represents a halogen atom,
- or,



- R₄ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- 20 Hal represents a halogen atom,

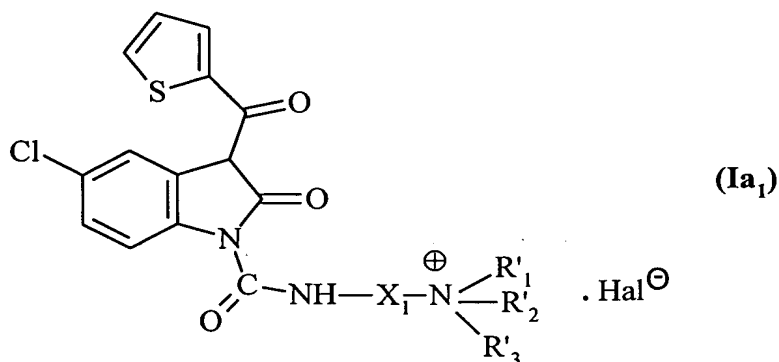
$\begin{array}{l} A \\ B - N \\ C \end{array}$ represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on the cartilage, wherein the nitrogen atom may optionally be included in a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic system, or included in a double bond.

2- Compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the molecule

THIS PAGE BLANK (USPTO)

M or $\begin{matrix} A \\ B \diagup \\ C \diagdown \end{matrix} N$ that can be used for the treatment of pathologies caused by attack on the cartilage is an antiinflammatory, an analgesic, an antiosteoarthritic, an antiarthritic or a specific anti-tumour agent.

3- Compound of formula (I) according to claim 1 as represented by formula (Ia₁) :



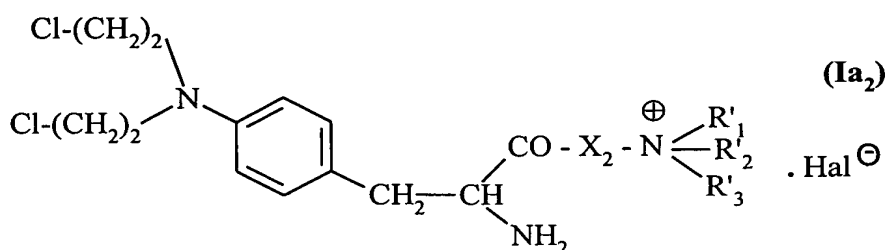
wherein :

X₁ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene group,

R'₁, R'₂ and R'₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

4- Compound of formula (I) according to claim 1 as represented by formula (Ia₂) :



wherein :

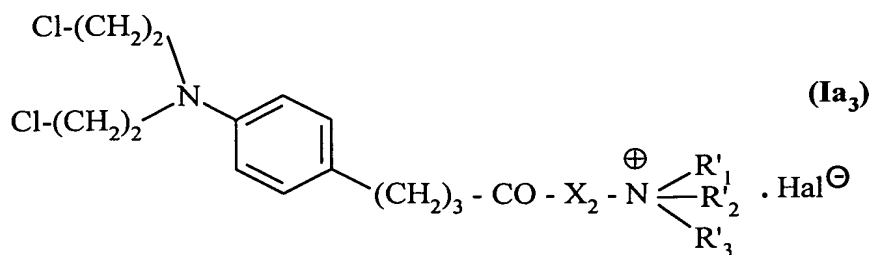
X₂ represents a group -NH-(CH₂)_m- wherein m represents an integer from 1 to 5 inclusive,

R'₁, R'₂ and R'₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5- Compound of formula (I) according to claim 1 as represented by formula (Ia₃) :



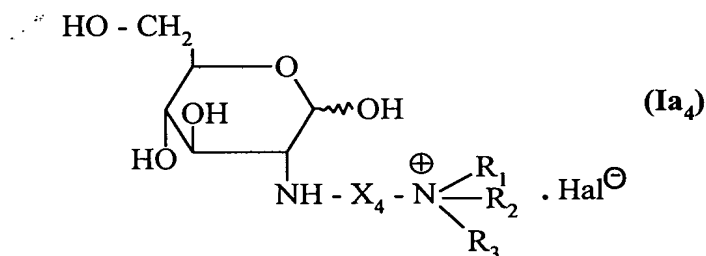
wherein :

X₂ represents a group -NH-(CH₂)_m- wherein m represents an integer from 1 to 5 inclusive,

R'₁, R'₂ and R'₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

6- Compound of formula (I) according to claim 1 as represented by formula (Ia₄) :



wherein :

X₄ represents a group -CO-(CH₂)_m- wherein m represents an integer from 1 to 5 inclusive,

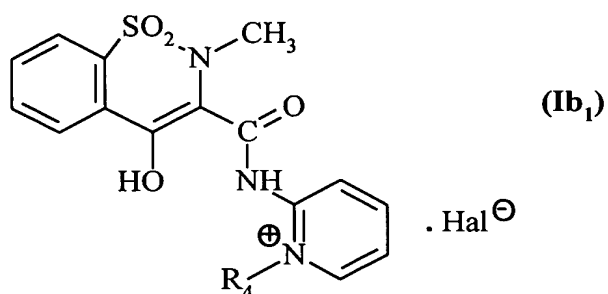
R₁, R₂ and R₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocycle, and

Hal represents a halogen atom.

7- Compound of formula (I) according to claim 1 as represented by formula (Ib₁) :

THIS PAGE BLANK (US)

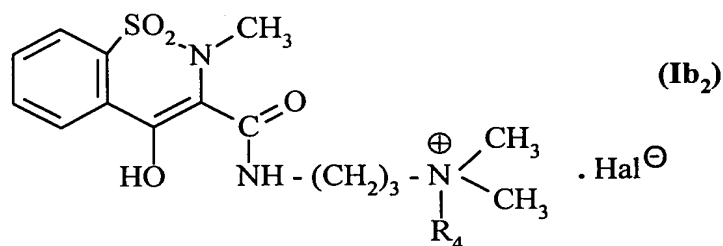


wherein :

R₄ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

- 5 **8-** Compound of formula (I) according to claim 1 as represented by formula (Ib₂) :

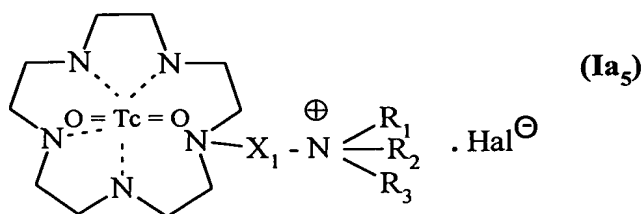


wherein :

R₄ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

- 10 **9-** Compound of formula (I) according to claim 1 as represented by formula (Ia₅) :



wherein :

X₁ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene group,

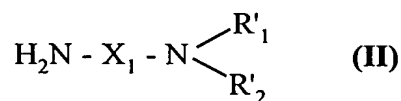
R₁, R₂ and R₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocycle, and

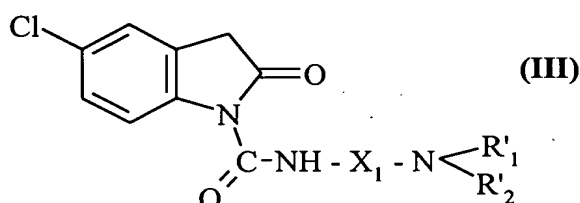
Hal represents a halogen atom.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

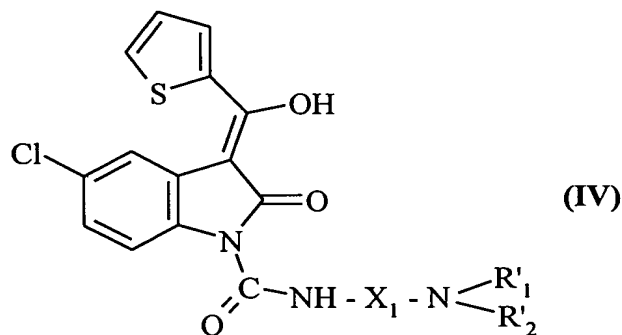
10- Process for the preparation of compounds of formula (Ia₁) according to claim 3, characterised in that they are obtained starting from 4-nitrophenyl 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-indole-1-carboxylate, which is reacted with an amine of formula (II) :



wherein X₁, R'₁ and R'₂ are as defined in claim 3,
to yield a compound of formula (III) :

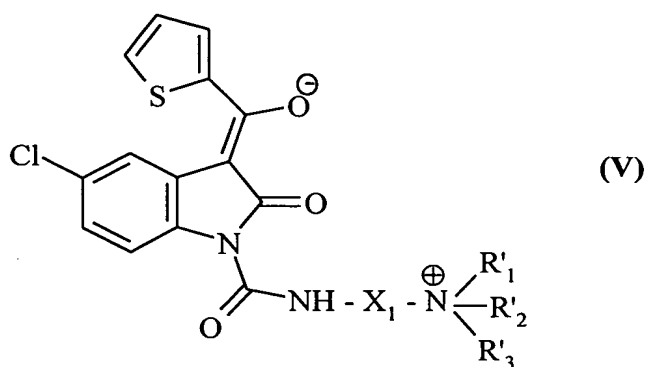


wherein X₁, R'₁ and R'₂ are as defined hereinbefore,
which is subjected to the action of 2-thienoyl chloride in basic medium under an inert
atmosphere, then to treatment with an acid,
to yield a compound of formula (IV) :



wherein X₁, R'₁, and R'₂ are as defined hereinbefore,
which is converted into the corresponding sodium salt,
which is then subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide of formula
R'₃Hal (wherein R'₃ is as defined hereinbefore and Hal represents a halogen atom),
to yield a compound of formula (V) :

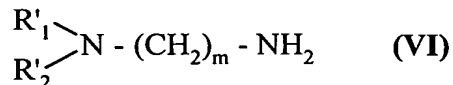
THIS PAGE BLANK (USPTO)



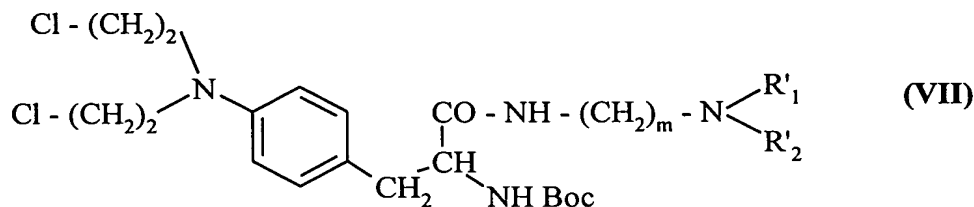
wherein X_1 , R'_1 , R'_2 and R'_3 are as defined hereinbefore,

which, in hydrochloric medium, yields a compound of formula (Ia₁), which if necessary is purified.

- 5 **11-** Process for the preparation of compounds of formula (Ia₂) according to claim 4, characterised in that they are obtained starting from melphalan, the amine function of which has been protected beforehand by a *tert*-butoxycarbonyl group (Boc), using an amine of formula (VI) in the presence of a peptide coupling reagent :



- 10 wherein R'_1 , R'_2 and m are as defined in claim 4, to yield a compound of formula (VII) :



wherein m , R'_1 and R'_2 are as defined hereinbefore,

which is subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide of formula

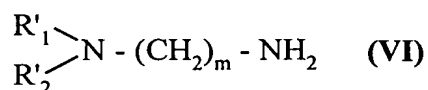
- 15 R'_3Hal (wherein R'_3 is as defined hereinbefore and Hal represents a halogen atom), then to treatment with HCl,

to yield a compound of formula (Ia₂), which if necessary is purified.

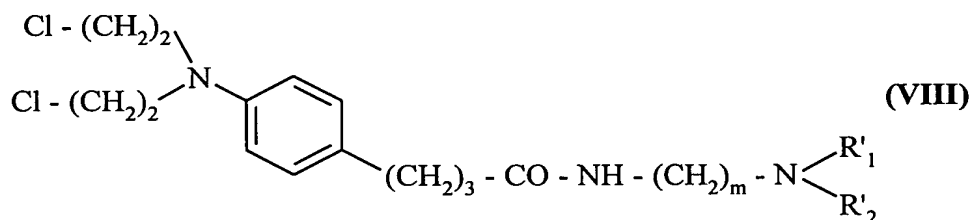
12- Process for the preparation of compounds of formula (Ia₃) according to claim 5, characterised in that they are obtained starting from chlorambucil, the acid function of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

which is converted into the corresponding acid chloride,
which is then reacted with an amine of formula (VI), in the presence or absence of a peptide coupling reagent :



wherein R'₁, R'₂ and m are as defined in claim 5,
to yield a compound of formula (VIII) :

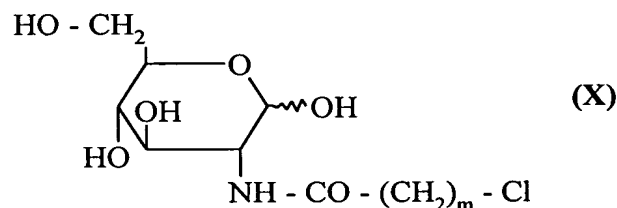


wherein m, R'₁ and R'₂ are as defined hereinbefore,
which is subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide of formula
R'₃Hal (wherein R'₃ is as defined hereinbefore and Hal represents a halogen atom),
to yield a compound of formula (Ia₂), which if necessary is purified.

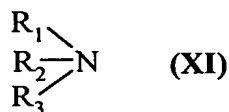
13- Process for the preparation of compounds of formula (Ia₄) according to claim 6,
characterised in that they are obtained by reaction of glucosamine with an acid chloride of
formula (IX) :



wherein m is as defined in claim 6,
to yield a compound of formula (X) :



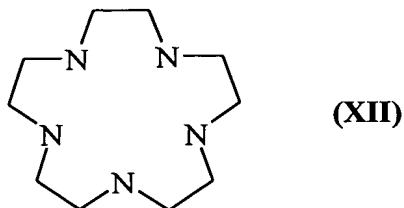
wherein m is as defined hereinbefore,
which is condensed with an amine of formula (XI) :



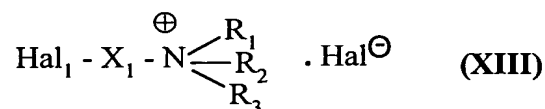
THIS PAGE BLANK (USPTO)

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 6,
to yield a compound of formula (Ia₄), which if necessary is purified and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique.

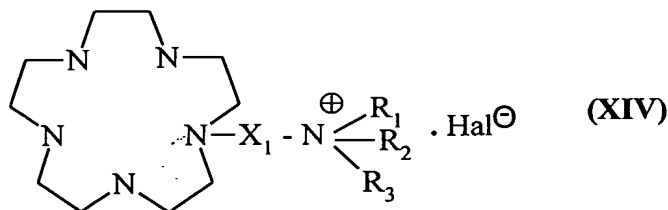
14- Process for the preparation of compounds of formula (Ia₅) according to claim 9,
characterised in that they are obtained starting from the compound of formula (XII) :



which is reacted with a haloalkylammonium halide of formula (XIII) :



wherein X_1 , R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 9, and Hal and Hal₁, which may be identical or different, represent halogen atoms
to yield a compound of formula (XIV) :



wherein X_1 , R_1 , R_2 , R_3 and Hal are as defined hereinbefore,
which is reacted with sodium pertechnetate in the presence of tin chloride,
to yield a compound of formula (Ia₅), which if necessary is purified.

15- Process for the preparation of compounds of formula (Ib₁) according to claim 7,
characterised in that they are obtained starting from piroxicam, which is reacted with a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, and are if necessary purified.

16- Process for the preparation of compounds of formula (Ib₂) according to claim 8,
characterised in that they are obtained starting from the corresponding amine, which is

THIS PAGE BLANK (USPTO)

reacted with a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, and are if necessary purified.

17- Pharmaceutical composition comprising as active ingredient a compound according to any one of claims 1 to 9, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic excipients or carriers.

5 18- Pharmaceutical composition according to claim 17, comprising a compound according to any one of claims 1 to 8, for use in the treatment of pathologies caused by attack on the cartilage.

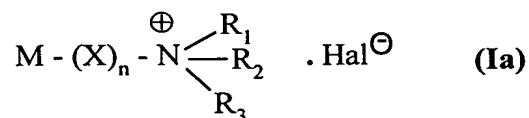
10 19- Pharmaceutical composition according to claim 17, comprising a compound according to one of claims 1 or 9, for use as a diagnostic reagent capable of revealing a pathology of the cartilage or a metabolism.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ABSTRACT

NEW QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

5 Compounds of formula corresponding to either formula (Ia) or (Ib) :



wherein :

M represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on the cartilage,

10 R₁, R₂ and R₃ represent an alkyl group,

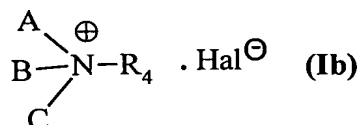
or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a heterocycle,

X represents a (C₁-C₆)alkylene chain in which one or more -CH₂- groups are optionally replaced by a sulphur atom, an oxygen atom, or an -NR-, -CO-, -CO-NH-, -CO₂-, -SO- or -SO₂- group,

15 n represents 0 or 1,

Hal represents a halogen atom,

or,



R₄ represents an alkyl group,

20 Hal represents a halogen atom,

$\begin{matrix} A \\ B \end{matrix} - N$ represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on the cartilage, wherein the nitrogen atom may optionally be included in a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic system, or included in a double bond.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'usage du récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) VECTOR-1

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

Nouveaux dérivés d'ammonium quaternaire, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Cadre n° II DÉPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

ADIR ET COMPAGNIE
1, rue Carle Hébert
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

☐ Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

01.55.72.60.00

n° de télécopieur

01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'Etat) :

FR

Domicile (nom de l'Etat) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐

tous les États désignés

☒

tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☐

les États-Unis d'Amérique seulement

☐

les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

MADELMONT, Jean-Claude
32, boulevard du Chauffour
63540 ROMAGNAT
FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

FR

Domicile (nom de l'Etat) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐

tous les États désignés

☐

tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☒

les États-Unis d'Amérique seulement

☐

les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/ a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☐

mandataire

☒

représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

ADIR ET COMPAGNIE
1, rue Carle Hébert
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

n° de téléphone

01.55.72.60.00

n° de télécopieur

01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/ n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

GIRAUD, Isabelle
17, rue Poncillon
63000 CLERMONT-FERRAND
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☒ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

NICOLAS, Colette
1, route de Paris
63200 LE CHEIX-SUR-MORGE
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☒ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

MAURIZIS, Jean-Claude
3, impasse Lamartine
63170 PERIGNAT-LES-SARLIEVE
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☒ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

RAPP, Maryse
3, allée des Figuiers
63960 VEYRE-MONTON
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☒ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

OLLIER, Monique
6, rue des Caves
63540 ROMAGNAT
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

RENARD, Pierre
3, avenue du Parc
78150 LE CHESNAY
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

CAIGNARD, Daniel-Henri
22, avenue de la République
78230 LE PECQ
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☐ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :

Domicile (nom de l'État) :

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées; une au moins doit l'être) :

Brevet régional

- ☐ AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☒ EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT
- ☒ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☐ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Émirats arabes unis | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanie | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Arménie | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lituanie |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Autriche | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australie | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettonie |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan | <input checked="" type="checkbox"/> MD République de Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbade | <input checked="" type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarie | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brésil | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolie |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Bélarus | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexique |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norvège |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN Chine | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Pologne |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ République tchèque | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Allemagne | <input checked="" type="checkbox"/> RO Roumanie |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Danemark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Fédération de Russie |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonie | <input checked="" type="checkbox"/> SD Soudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Espagne | <input checked="" type="checkbox"/> SE Suède |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finlande | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapour |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Royaume-Uni | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovénie |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenade | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovaquie |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Géorgie | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadjikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambie | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkménistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatie | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turquie |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hongrie | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonésie | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israël | <input checked="" type="checkbox"/> UG Ouganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Inde | <input checked="" type="checkbox"/> US États-Unis d'Amérique |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Islande | |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirghizistan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yougoslavie |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Afrique du Sud |
| | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR République de Corée | Cases réservées pour la désignation d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille : |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | <input type="checkbox"/> |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie | <input type="checkbox"/> |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input type="checkbox"/> |

Déclaration concernant les désignations de précaution : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration contenant la désignation en question et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITÉ				
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays	demande régionale : * office régional	demande internationale : office récepteur
(1) 23 juin 1999 (23/06/99)	99.08020	FR		
(2)				
(3)				

☐ L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) :

* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii). Voir le cadre supplémentaire.

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE			
Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : ISA /	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) : Date (jour/mois/année) Numéro Pays (ou office régional) 13 mars 2000 FA 579822 FR (13/03/00)		

Cadre n° VIII BORDEREAU; LANGUE DE DÉPÔT	
La présente demande internationale contient le nombre de feuilles suivant : requête : 5 description (sauf partie réservée au listage des séquences) : 19 revendications : 9 abrégé : 1 dessins : partie de la description réservée au listage des séquences : Nombre total de feuilles : 34	Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale : 1. <input type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct signé 3. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant : 4. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature 5. <input checked="" type="checkbox"/> document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) : 6. <input type="checkbox"/> traduction de la demande internationale en (langue) : 7. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés 8. <input type="checkbox"/> listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur 9. <input checked="" type="checkbox"/> autres éléments (préciser) : Rapport de Recherche
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :	Langue de dépôt de la demande internationale : FRANCAISE

Cadre n° IX SIGNATURE DU DÉPOSANT OU DU MANDATAIRE	
À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.	
Pr la sté ADIR ET COMPAGNIE O. OSTERMANN Fondé de pouvoir	(MADELMONT, Jean-Claude) (GIRAUD, Isabelle) (NICOLAS, Colette) (MAURIZIS, Jean-Claude) (RAPP, Maryse) (OLLIER, Monique) (RENARD, Pierre) (CAIGNARD, Daniel-Henri)

Réservé à l'office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus : <input type="checkbox"/> non reçus :
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :	
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Réservé au Bureau international	
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/019804

Jl Rec'd PCT/PTO 21 DEC 2001

10/019,804 3/25/02

MADELMONT et al.

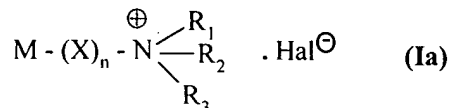
371 of PCT/FR00/01731 6/22/02

FRANCE 99/08020 6/23/99

Main 20-38

genie 22, 21

22 Ia,

23 Ia₂CLAIMS20-A compound selected from those of formula (Ia) or (Ib) :

wherein :

5 M represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on cartilage,

R₁, R₂ and R₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

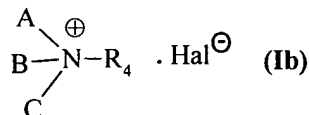
10 or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocycle,

X represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene chain in which one or more -CH₂- groups are optionally replaced by a sulphur atom, an oxygen atom, an -NR- group (wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group), a -CO- group, a -CO-NH- group, a -CO₂- group, an -SO- group or an -SO₂- group,

15 n represents 0 or 1, and

Hal represents a halogen atom,

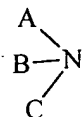
or,



20 wherein:

R₄ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

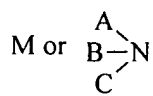
Hal represents a halogen atom, and



25 represents a molecule that can be used for the treatment or diagnosis of pathologies caused by attack on cartilage, wherein the nitrogen atom may optionally be included in a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic system or included in a double bond.

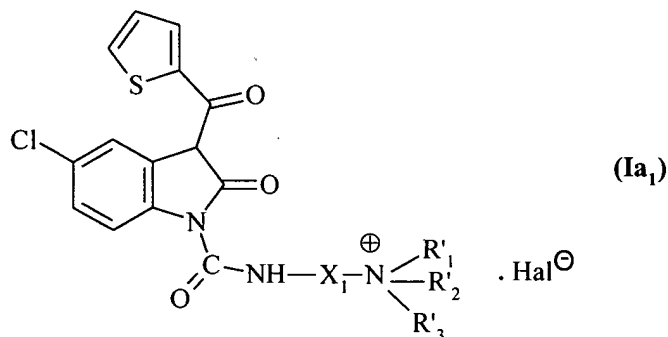
10019804-03361001

THIS PAGE BLANK (USPTO)



21- A compound of claim 20, wherein the molecule is selected from an antiinflammatory, an analgesic, an antiosteoarthritic, an antiarthritic and a specific anti-tumour agent.

22- A compound of claim 20 which is represented by formula (Ia₁) :



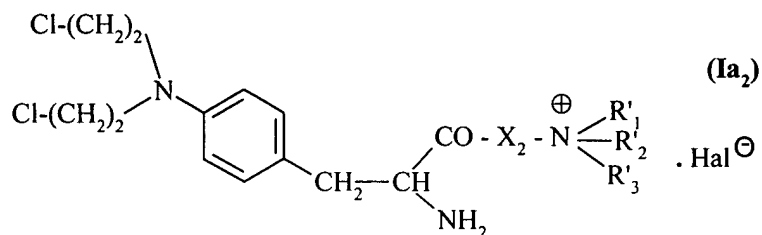
wherein :

X₁ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene group,

R'₁, R'₂ and R'₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

23- A compound of claim 20 which is represented by formula (Ia₂) :



wherein :

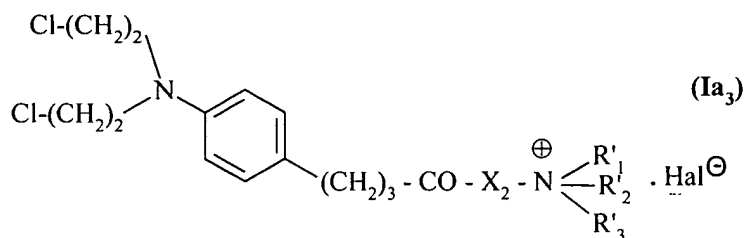
X₂ represents a group -NH-(CH₂)_m- wherein m represents an integer from 1 to 5 inclusive,

R'₁, R'₂ and R'₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

24- A compound of claim 20 which is represented by formula (Ia₃) :



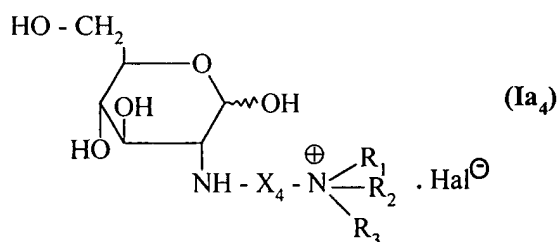
wherein :

X₂ represents a group -NH-(CH₂)_m- wherein m represents an integer from 1 to 5 inclusive,

R'₁, R'₂ and R'₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

25- A compound of claim 20 which is represented by formula (Ia₄) :



wherein :

X₄ represents a group -CO-(CH₂)_m- wherein m represents an integer from 1 to 5 inclusive,

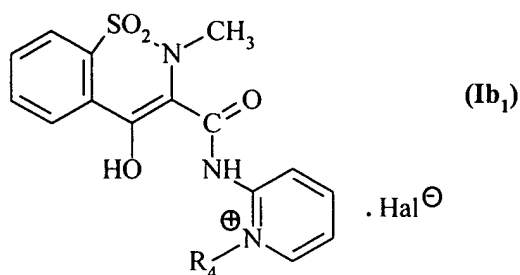
R₁, R₂ and R₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocycle, and

Hal represents a halogen atom.

26- A compound of claim 20 which is represented by formula (Ib₁) :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

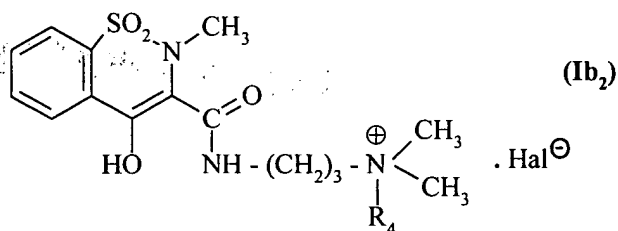


wherein :

R₄ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

- 5 **27-** A compound of claim 20 which is represented by formula (Ib₂) :

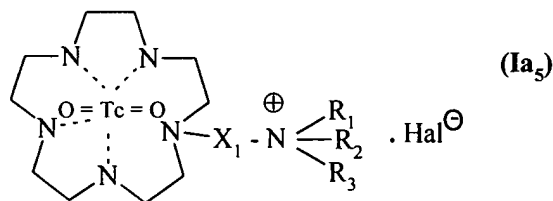


wherein :

R₄ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and

Hal represents a halogen atom.

- 10 **28-** A compound of claim 20 which is represented by formula (Ia₅) :



wherein :

X₁ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkylene group,

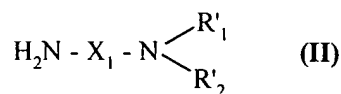
R₁, R₂ and R₃, which may be identical or different, represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

or R₁, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom carrying them, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocycle, and

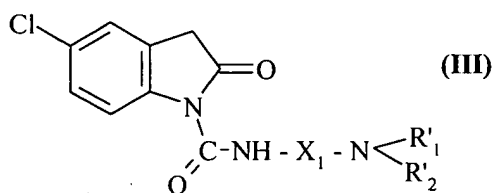
Hal represents a halogen atom.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

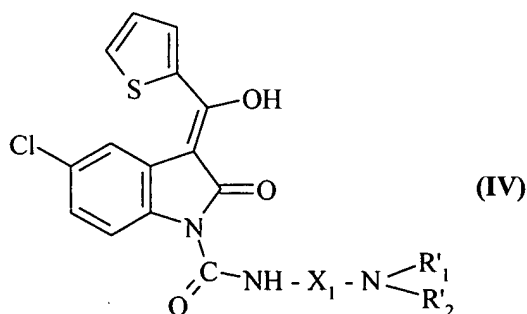
29- A process for the preparation of compounds of claim 22, wherein they are obtained from 4-nitrophenyl 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-indole-1-carboxylate, which is reacted with an amine of formula (II) :



- 5 wherein X_1 , R'_1 and R'_2 are as defined in claim 3,
to yield a compound of formula (III) :

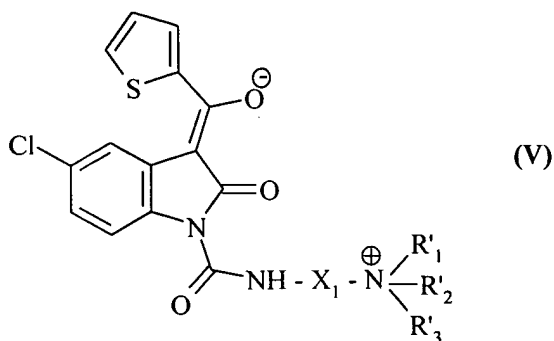


wherein X_1 , R'_1 and R'_2 are as defined hereinbefore,
which is subjected to the action of 2-thienoyl chloride in a basic medium under an inert
10 atmosphere, and then subjected to treatment with an acid,
to yield a compound of formula (IV) :



- wherein X_1 , R'_1 , and R'_2 are as defined hereinbefore,
which is converted into the corresponding sodium salt,
15 which is then subjected to the action of a linear or branched (C_1 - C_6)alkyl halide of formula
 $\text{R}'_3\text{Hal}$ (wherein R'_3 is as defined hereinbefore and Hal represents a halogen atom),
to yield a compound of formula (V) :

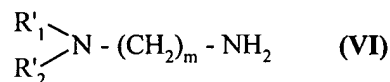
THIS PAGE BLANK (USPTO)



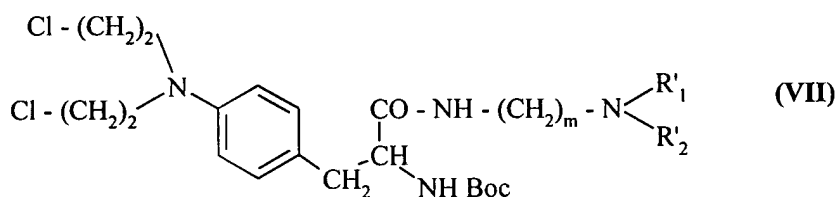
wherein X_1 , R'_1 , R'_2 and R'_3 are as defined hereinbefore,

which, in a hydrochloric medium, yields a compound of formula (Ia₁), which if necessary is purified.

- 5 **30-** A process for the preparation of compounds of claim 23, wherein these compounds are obtained from melphalan, the amine function of which has been protected beforehand by a *tert*-butoxycarbonyl group (Boc), using an amine of formula (VI) in the presence of a peptide coupling reagent :



- 10 wherein R'_1 , R'_2 and m are as defined in claim 4, to yield a compound of formula (VII) :



wherein m , R'_1 and R'_2 are as defined hereinbefore,

which is then subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide of formula

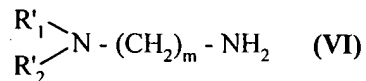
- 15 $R'_3\text{Hal}$ (wherein R'_3 is as defined hereinbefore and Hal represents a halogen atom), this intermediate is then subjected to treatment with HCl, to yield a compound of formula (Ia₂), which if necessary is purified.

31- A Process for the preparation of compounds of claim 24, wherein these compounds are obtained from chlorambucil, the acid function of which is converted into the corresponding

THIS PAGE BLANK (USPTO)

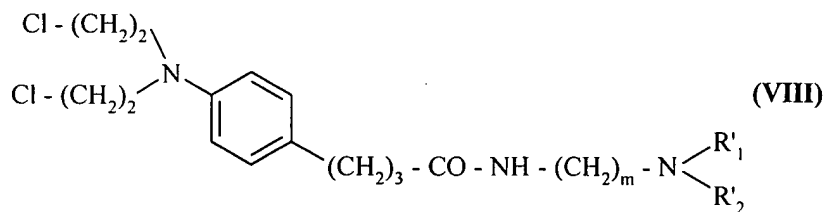
acid chloride,

which is then reacted with an amine of formula (VI), in the presence or absence of a peptide coupling reagent :



5 wherein R'₁, R'₂ and m are as defined in claim 5,

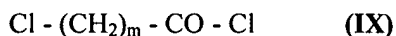
to yield a compound of formula (VIII) :



wherein m, R'₁ and R'₂ are as defined hereinbefore,

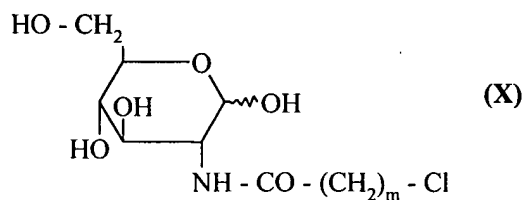
which compound is subjected to the action of a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide of formula R'₃Hal (wherein R'₃ is as defined hereinbefore and Hal represents a halogen atom),
10 to yield a compound of formula (Ia₂), which if necessary is purified.

32- A process for the preparation of compounds of claim 25, wherein these compounds are obtained by reaction of glucosamine with an acid chloride of formula (IX) :



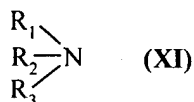
15 wherein m is as defined in claim 6,

to yield a compound of formula (X) :



wherein m is as defined hereinbefore,

which is condensed with an amine of formula (XI) :



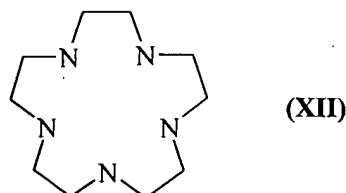
20

wherein R₁, R₂ and R₃ are as defined in claim 6,

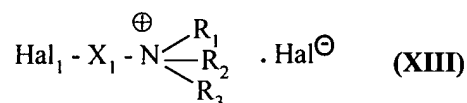
THIS PAGE BLANK (USPTO)

to yield a compound of formula (Ia₄), which if necessary is purified and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique.

33- A process for the preparation of compounds of claim 28, wherein these compounds are obtained starting from the compound of formula (XII) :

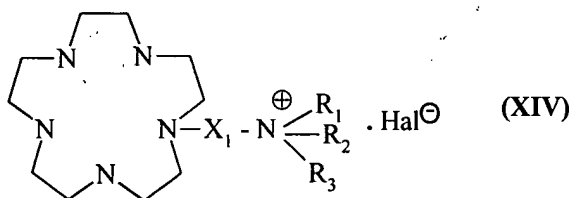


which is reacted with a haloalkylammonium halide of formula (XIII) :



wherein X₁, R₁, R₂ and R₃ are as defined in claim 9, and Hal and Hal₁, which may be identical or different, represent halogen atoms

to yield a compound of formula (XIV) :



wherein X₁, R₁, R₂, R₃ and Hal are as defined hereinbefore,

which compounds are reacted with sodium pertechnetate in the presence of tin chloride, to yield a compound of formula (Ia₅), which if necessary is purified.

34- The process for the preparation of compounds of claim 26, wherein they are obtained starting from piroxicam, which is reacted with a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, and are if necessary purified.

35- The process for the preparation of compounds of claim 27, wherein they are obtained starting from the corresponding amine, which is reacted with a linear or branched (C₁-C₆)alkyl halide, and are if necessary purified.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

36- A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a compound according to claim 20, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic excipients or carriers.

5 37- A pharmaceutical composition according to claim 36, comprising a compound according to claim 20, for use in the treatment of pathologies caused by attack on cartilage.

38- A pharmaceutical composition according to claim 36, comprising a compound according to claim 20, for use as a diagnostic reagent capable of revealing a pathology of cartilage or of metabolic origin.

205220 4085100

THIS PAGE BLANK (USPTO)